

Série A, N° 602
N° d'ordre 4334

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

RENÉ LEGENDRE

Préparateur de Physiologie générale au Muséum national d'Histoire naturelle.

1^{re} THÈSE. — CONTRIBUTION A LA CONNAISSANCE DE LA CELLULE
NERVEUSE : LA CELLULE NERVEUSE D'*HELIx POMATIA*.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le 15 mars 1909, devant la Commission d'examen.

MM. J. CHATIN..... *Président.*

E. HAUG.....
MATRUCHOT... } *Examineurs.*

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS
LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1909

Série A, N° 602
N° d'ordre 1334

THÈSES

PRÉSENTÉES

A LA FACULTÉ DES SCIENCES DE PARIS

POUR OBTENIR

LE GRADE DE DOCTEUR ÈS SCIENCES NATURELLES

PAR

RENÉ LEGENDRE

Préparateur de Physiologie générale au Muséum national d'Histoire naturelle.

1^{re} THÈSE. — CONTRIBUTION A LA CONNAISSANCE DE LA CELLULE
NERVEUSE : LA CELLULE NERVEUSE D'HELIx POMATIA.

2^e THÈSE. — PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ.

Soutenues le *11 mars* 1909, devant la Commission d'examen.



MM. J. CHATIN..... *Président.*

E. HAUG..... }
MATRUCHOT... } *Examineurs.*

MASSON ET C^{ie}, ÉDITEURS

LIBRAIRES DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

120, BOULEVARD SAINT-GERMAIN

1909

Tous droits réservés.

FACULTÉ DES SCIENCES DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

MM.

Doyen : P. APPELL, Professeur..... Mécanique rationnelle.

Doyen honoraire : G. DARBOUX, Professeur. Géométrie supérieure.

Professeurs honoraires : { L. TROOST.
CH. WOLF.
J. RIBAN.

Professeurs :	LIPPMANN.....	Physique.
	BOUTY.....	Physique.
	BOUSSINESQ.....	Physique mathématique et Calcul des probabilités.
	PICARD.....	Analyse supérieure et Algèbre supérieure.
	H. POINCARÉ.....	Astronomie mathématique et Mécanique céleste.
	Y. DELAGE.....	Zoologie, Anatomie, Physiologie comparées.
	G. BONNIER.....	Botanique.
	DASTRE.....	Physiologie.
	KOENIGS.....	Mécanique physique et expérimentale.
	VÉLAIN.....	Géographie physique.
	GOURSAT.....	Calcul différentiel et Calcul intégral.
	CHATIN.....	Histologie.
	PELLAT.....	Physique.
	HALLER.....	Chimie organique.
	JOANNIS.....	Chimie (Enseignement P. C. N.).
	JANET.....	Physique —
	WALLERANT.....	Minéralogie.
	ANDOYER.....	Astronomie physique.
	PAINLEVÉ.....	Mathématiques générales.
	HAUG.....	Géologie.
	TANNERY.....	Calcul différentiel et Calcul intégral.
	RAFFY.....	Application de l'Analyse à la Géométrie.
	HOUSSAY.....	Zoologie.
	H. LE CHATELIER.....	Chimie.
	G. BERTRAND.....	Chimie biologique.
	M ^{me} P. CURIE.....	Physique générale.
	CAULLERY.....	Zoologie, Évolution des êtres organisés.
	C. CHABRIE.....	Chimie appliquée.
	G. URBAIN.....	Chimie.
	N.....	Zoologie, Anatomie, Physiologie comparées.
Prof. adjoints :	PUISEUX.....	Mécanique et Astronomie.
	LEDUC.....	Physique.
	HADAMARD.....	Calcul différentiel et Calcul intégral.
	MATRUCHOT.....	Botanique.
	MICHEL.....	Minéralogie.
	BOUVEAULT.....	Chimie organique.
	BOREL.....	Théorie des fonctions.
	G. PRUVOT.....	Anatomie comparée.

Secrétaire : A. GUILLET.

A LA MÉMOIRE DE MA MÈRE VÉNÉRÉE

A MON MAÎTRE

MONSIEUR LE DOCTEUR L.-F. HENNEGUY

MEMBRE DE L'INSTITUT

PROFESSEUR AU COLLÈGE DE FRANCE

Hommage de respectueuse gratitude.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554632_0002

CONTRIBUTION
A LA
CONNAISSANCE DE LA CELLULE NERVEUSE
LA CELLULE NERVEUSE D'*HELIx POMATIA*

Par **R. LEGENDRE.**

PLANCHES XV ET XVI.

AVANT-PROPOS

Je voudrais, avant de commencer cette étude, indiquer brièvement le but que j'ai poursuivi et la méthode générale que j'ai employée dans ces recherches.

Depuis une trentaine d'années, l'histologie générale, et surtout l'histologie du système nerveux, ont fait d'immenses progrès. La technique s'est considérablement perfectionnée et a permis d'étudier d'une manière de plus en plus précise la structure fine de la cellule nerveuse. Le chemin parcouru est jalonné par les Golgi, les Cajal, les Apathy, les Bethe, les Nissl, qui ont créé de nouvelles méthodes de recherches et suscité par là de nombreux travaux.

Mais à mesure que les procédés techniques se sont multipliés, à mesure que les travaux sont devenus plus nombreux, une foule de problèmes ont été soulevés, une foule d'hypothèses ont été proposées pour les résoudre, et il est résulté de cette ardeur de recherches que les idées que nous nous faisons de la structure fine du système nerveux se sont compliquées et parfois aussi obscurcies.

Nulle question d'histologie ne présente peut-être à l'heure actuelle plus de faits et d'hypothèses contradictoires, plus de résultats complexes et isolés!

Ces divergences d'observations et de théories sont dues en grande partie à la dispersion des auteurs qui travaillent isolément avec des techniques très diverses, sur des objets extrêmement variés. Ces procédés de recherche, utiles au début d'une science, amènent malheureusement de très bonne heure une accumulation de faits dont il devient difficile de tirer des conclusions claires et précises. Or les techniques employées aujourd'hui sont très nombreuses; beaucoup sont d'une délicatesse et d'une minutie très grandes, les résultats obtenus sont donc assez souvent discordants. De plus, on a étudié les espèces animales les plus variées dans les états physiologiques et pathologiques les plus divers, si bien qu'on se trouve en présence d'un nombre considérable d'observations et d'expériences intéressantes mais isolées. La bibliographie en est surchargée.

Il m'a semblé qu'il serait intéressant d'essayer de comparer les résultats discordants relatifs à certains détails de structure et de les ramener si possible à d'autres plus simples. J'ai choisi pour principal objet de mes recherches l'Escargot, et cela pour des raisons multiples: j'ai tenu à étudier un animal hibernant, assez résistant aux actions pathologiques, dont l'anatomie topographique du système nerveux soit déjà bien connue, dont les cellules nerveuses aient une taille considérable rendant facile l'observation microscopique. Je l'ai choisi également parce qu'il n'a donné lieu jusqu'ici qu'à un petit nombre de recherches et que d'ailleurs le système nerveux des Invertébrés (sauf celui de la Sangsue, du Lombric, du Crabe et de quelques autres espèces) n'a guère servi aux études cytologiques, malgré tout l'intérêt qu'il présente.

J'ai étudié les variations de structure observables pendant l'hibernation, l'activité estivale, l'asphyxie par immersion, etc., et j'ai vérifié la plupart des résultats obtenus chez plusieurs espèces d'*Helix* et chez quelques types voisins de Pulmonés et d'Opisthobranches. J'ai comparé les aspects observés à ceux décrits chez les Vertébrés et d'autres Invertébrés et souvent même j'ai refait les recherches des auteurs pour établir des comparaisons plus certaines. Cette étude a présenté quelques difficultés dues à ce que les méthodes techniques, imaginées pour

l'étude de types spéciaux, ne réussissent pas toujours quand on les applique à d'autres espèces animales.

Le travail qui suit est donc une *contribution à la connaissance de la cellule nerveuse* et spécialement à celle de *la cellule nerveuse d'Helix pomatia*.

Je tiens à remercier mon cher Maître, Monsieur le Professeur **Henneguy**, dont les leçons et les conseils de tous les instants m'ont seuls permis de mener à bien ce travail. Je le prie d'agréer la dédicace de cette thèse comme un faible hommage de ma reconnaissance et de mon respect.

Je suis reconnaissant à Monsieur le Professeur **Gréhan**t d'avoir bien voulu m'accepter dernièrement comme préparateur à son Laboratoire.

Je prie Monsieur le Professeur **Chatin** d'agréer mes remerciements pour avoir bien voulu examiner cette thèse.

Merci aussi à Monsieur **Lécaillon**, préparateur au Collège de France, qui m'a initié à la technique histologique et m'a si souvent aidé de ses bienveillants conseils.

Merci à Monsieur **Fabre-Domergue**, Inspecteur général des Pêches, qui m'a permis à plusieurs reprises de travailler au Laboratoire maritime de Concarneau.

Merci enfin à tous ceux qui m'ont aidé de leurs avis et de leurs encouragements au cours de ces cinq années de recherches.

Je voudrais, avant de commencer l'exposé de ce travail, dire quelques mots de la méthode que je me suis imposée pendant le cours de ces recherches et des erreurs que j'ai essayé d'éviter.

Bien que je place ces remarques au début de ce travail, je ne les ai naturellement pas faites avant toute observation, les déduisant d'un principe préconçu ; elles sont nées au laboratoire soit de la lecture des travaux des auteurs, soit de mes propres observations.

Les causes d'erreurs sont si nombreuses en cytologie nerveuse qu'on ne peut songer à les énumérer toutes. Une critique continue de son langage et de sa pensée est nécessaire pour les

dépister. C'est cependant besogne utile, je crois, de signaler celles que l'on aperçoit, et, les groupant, d'en dégager quelques règles de recherches qu'on s'efforce ensuite d'appliquer de son mieux.

Il m'a semblé qu'on peut réunir les erreurs les plus fréquentes en deux groupes, celles d'observation et celles de raisonnement.

Erreurs d'observation. — Malgré la précision des observations et la valeur des méthodes techniques actuelles, il peut se glisser, dans un travail, un grand nombre d'erreurs dues soit aux réactifs, soit au manque de précision des descriptions.

Je ne veux pas discuter ici la valeur des réactifs histologiques. C'est une étude très complexe et très difficile, nécessitant de fortes connaissances chimiques, qui a déjà été plusieurs fois entreprise et pour laquelle je n'ai aucune compétence¹. Mais je voudrais montrer quelques erreurs relatives au sujet qui nous occupe et contre lesquelles il est bon d'être prévenu.

Les méthodes histologiques ont pour but de nous permettre de définir la forme des divers éléments cellulaires et quelquefois aussi leur nature chimique. Mais nos connaissances chimiques sont encore actuellement trop limitées pour que nous puissions dans beaucoup de cas faire autre chose que décrire ce que nous voyons. Il est donc très important que nos descriptions soient conformes à la réalité. Or, un grand nombre de réactifs produisent soit des déformations, soit des « artefacts » et il est bon de se mettre en garde contre ces deux causes d'erreurs.

Les cellules nerveuses d'*Helix*, par leur grande taille et leur richesse en eau, sont des objets difficiles à bien fixer. Beaucoup de liquides fixateurs les déforment, leur donnent alors le plus souvent un aspect lobulé. Or, ces aspects ont été considérés comme étant ceux de « cellules en haltère », de « cellules en mitose », etc. Ils s'expliquent très bien par l'examen de la Figure I. Cette figure montre une cellule déformée par la fixation; les coupes *a*, *b*, *c*, *d* donneront successivement l'aspect de deux cel-

1. On trouvera plus loin les techniques que j'ai employées et les résultats que j'en ai obtenus.

lules, d'une cellule binucléée, d'une cellule à noyau en haltère, d'une cellule à noyau lobulé. De Nabias a ainsi décrit des formes amœboïdes de noyaux de cellules nerveuses après action du chloroforme et fixation par l'alcool (qui déforme énormément les cellules). La preuve que toutes ces formations sont dues aux réactifs se trouve dans ce fait que les fixateurs appropriés ne montrent jamais ces figures, les autres les présentant fréquemment.

Il faut être très prudent dans l'affirmation de passages d'éléments figurés du noyau dans le cytoplasma et de la cellule à l'extérieur ou inversement. J'ai pu observer des nucléoles hors du noyau, mais toujours un examen attentif m'a montré, au point de sortie, une déchirure artificielle de la membrane nucléaire.

D'ailleurs, dans les objets mal coupés, on peut observer des déplacements de nombreux éléments loin de leur situation réelle.

Les fixateurs, substances chimiques complexes, ont aussi le grand défaut de coaguler les albuminoïdes de la cellule et de former ainsi souvent des granulations ou des réseaux dont on ne peut dire s'ils sont réels ou artificiels, ni préjuger la signification, l'examen *in vivo* des cellules nerveuses apprenant fort peu de choses sur leur structure.

Les divers colorants donnent parfois des aspects variables d'une même structure. Pour ceux-ci, comme pour les liquides

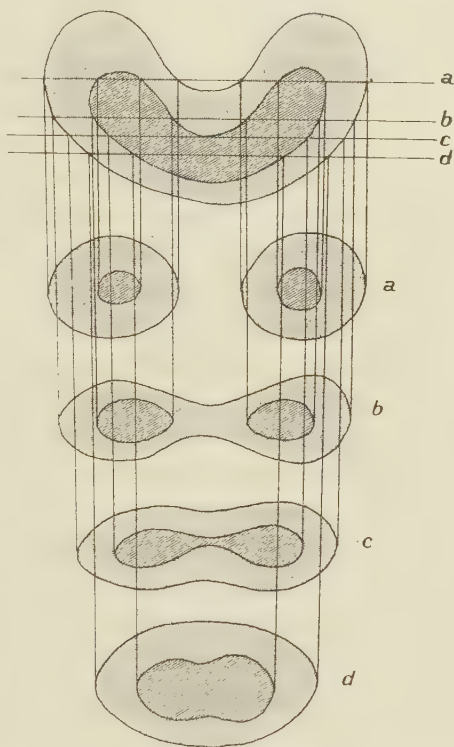


Fig. I. — Aspects des diverses coupes d'une cellule déformée par la fixation.

fixateurs, il faut, dans chaque cas, essayer un grand nombre de réactifs, et soumettre à une critique rigoureuse les faits que montre un seul d'entre eux. **Dehler** a déjà prouvé que le sublimé peut produire dans les cellules nerveuses des figures artificielles rappelant les centrosomes. L'emploi de nombreux réactifs colorants permet de définir plus exactement un plus grand nombre de constituants de la cellule.

Les méthodes d'imprégnation nécessitent une critique encore plus sévère pour donner des résultats précis. Toutes sont plus ou moins infidèles, extrêmement délicates et peuvent donner lieu à des figures de précipitations artificielles qu'il est important de savoir reconnaître, bien que cela soit souvent difficile.

Les méthodes à l'argent sont particulièrement causes d'erreurs. C'est ainsi que **Masius** a décrit des anastomoses très larges des prolongements protoplasmiques de cellules nerveuses voisines, dues sans doute à des précipités d'argent réduit entre deux cellules. Ces méthodes peuvent aussi donner lieu à des aspects énigmatiques comme le réseau interne de **Golgi** dont l'interprétation est très difficile.

Les nouvelles méthodes d'imprégnation sont beaucoup plus difficiles à manier que celles de **Golgi**. La multiplicité des manipulations qu'elles nécessitent, les défauts que beaucoup d'entre elles présentent comme fixateurs, rendent plus fréquentes les causes d'erreurs et plus facile la production d'artifices. Elles ont montré des aspects inattendus sur la valeur desquels on ne peut encore se prononcer. Je ne veux pas parler ici du réseau interne de **Kopsch** ni des structures nucléolaires et des réseaux canaliculaires internes que montre la méthode de **Ramon y Cajal**. Mais, à propos des neurofibrilles elles-mêmes, les diverses méthodes donnent des résultats très variés; la structure que présente la méthode de **Bethe** est peu comparable à celles que montrent la méthode de **Cajal** ou celle de **Donaggio**. J'ai déjà signalé (1906) les aspects variables de neurofibrilles que montre la méthode de **Bielschowsky**. La valeur des imprégnations pour l'étude des relations entre cellules est difficile à juger et la question peut se poser de savoir si la contiguité des neurofibrilles soutenue par **Ramon y Cajal** n'est due qu'à un défaut de

méthode n'imprégnant pas le réseau terminal, ou si leur continuité soutenue par **Apathy** et **Bethe** n'est pas due à un fin précipité artificiel formé entre deux appareils terminaux contigus.

Les erreurs dues aux techniques histologiques ne sont malheureusement pas les seules qui guettent l'observateur. D'autres aussi considérables sont dues à l'insuffisance de précision dans les descriptions.

Aujourd'hui, on ne décrit plus une cellule glandulaire sans indiquer son état physiologique au moment où on l'étudie. Les recherches de ces dernières années ont mis fin dans beaucoup de cas à d'incessantes contradictions dues uniquement à ce que les divers auteurs n'observaient pas l'animal dans les mêmes conditions. Mais s'il est relativement facile de faire varier l'état physiologique d'une glande, il n'en est malheureusement pas de même pour le système nerveux. La cellule nerveuse est extrêmement irritable et réagit à la moindre excitation; de plus la physiologie ne nous a pas encore donné un procédé permettant de produire une réaction visible ne *lésant* certainement pas la cellule. Ces causes, et le fait que les cellules nerveuses ne réagissent pas toutes ensemble et que nous ne savons pas, dans la plupart des cas, l'anatomie fine des voies de conduction, font qu'il nous est difficile de connaître certainement l'état physiologique des cellules que nous observons. Dans toutes les coupes, on voit côte à côte des cellules d'aspect différent, sans que beaucoup de ces différences soient spécifiques, ni que nous sachions le plus souvent la cause qui les produit. D'autre part, nos procédés d'expérience sont si brutaux que le moindre agent produit des lésions ou tout au moins des aspects dont nous ne pouvons dire s'ils sont physiologiques ou pathologiques.

Il faut encore ajouter à toutes ces causes d'incertitude celles provenant du fait de la fixation. Comment pourra-t-on fixer un état physiologique donné? Que l'on tue brusquement un animal par n'importe quel procédé, qu'on lui injecte le liquide fixateur, qu'on le laisse mourir avant de prélever son système nerveux; dans aucun cas, on n'évitera le trouble considérable apporté à l'expérience par le fait de la mort. Ce problème a beaucoup

embarrassé ceux qui ont voulu rechercher les modifications histologiques pendant le sommeil, par exemple. Aucun n'a pu échapper à ce dilemme qui entache d'incertitude toutes les expériences : si l'on tue brusquement l'animal pendant son sommeil, on le réveille ! si on le laisse mourir pendant un sommeil provoqué par les anesthésiques à haute dose, on ne peut plus dire si les modifications qu'on observe sont dues au sommeil ou à l'anesthésique agissant comme poison.

Cependant deux animaux étant tués de la même manière dans des états physiologiques très différents, il est probable que les différences d'aspect de leurs éléments nerveux seront en rapport avec celles de leurs états. On s'occupe de plus en plus d'étudier ces variations de structure, et malgré les erreurs possibles du fait que nous ne sommes pas maîtres de la plupart des facteurs de variation et que nous ne connaissons pas leur mode d'action, cette méthode de recherche a déjà donné des résultats intéressants. Elle a simplifié nos conceptions de certains détails : elle a montré, par exemple, que les divers aspects de la substance chromatophile ne sont pas des éléments spécifiques distincts, mais bien les diverses formes d'une même structure ; elle a montré que le volume des cellules varie avec l'état physiologique et que les mesures doivent être rapportées à un état déterminé sous peine d'être sans valeur. J'ai pu montrer que les canalicules intraprotoplasmiques décrits par Holmgren comme morphologiques sont en réalité pathologiques. Il est probable que les recherches histologiques poursuivies dans cette voie amèneront la solution de beaucoup de problèmes encore obscurs actuellement.

De ces observations se dégagent quelques règles de recherches que je me suis efforcé d'appliquer : 1° il est nécessaire de varier le plus possible les états physiologiques et pathologiques dans lesquels on étudie les animaux ; 2° il faut toujours essayer un très grand nombre de réactifs histologiques, leur valeur étant très inégale suivant les objets étudiés ; 3° il faut soumettre toutes ses expériences et toutes ses observations à une critique rigoureuse.

Erreurs de raisonnement ¹. — Les faits étant observés d'une manière exacte et précise, les inductions par lesquelles nous tirons de ces observations particulières des lois générales ou des hypothèses sont à leur tour de nouvelles causes d'erreurs. Les causes des erreurs d'induction sont bien connues des logiciens et il n'est pas inutile de se les remettre en mémoire avant de commencer un travail.

Dans le sujet qui nous occupe, elles sont plus difficiles à classer que les précédentes. On peut cependant en grouper un grand nombre en trois sortes que nous examinerons successivement.

Une première cause d'erreur, et non des moindres, est la suivante : L'histologie n'est qu'une branche des sciences biologiques, elle ne nous donne que des renseignements très grossiers et très incomplets sur les phénomènes de la vie ; en effet, elle ne nous fait connaître que des modifications de formes et quelques changements chimiques, le plus souvent inexplicables. La plupart des variations énergétiques nous restent inconnues. Peut-on prétendre, avec si peu de faits déterminés, avec une si grande part d'inconnu, expliquer tous les phénomènes ? Il est évidemment permis de tirer des hypothèses vraisemblables des faits qu'on a observés, mais il faut bien se dire que ce ne sont là que des hypothèses, souvent peu solides. Il ne faut surtout pas vouloir décrire des modifications histologiques en rapport avec toutes les variations physiologiques ou pathologiques. C'est là cependant une tendance fréquente. On s'est obstiné, par exemple, à décrire des caractéristiques histologiques du sommeil et, voulant en trouver, on a cru en voir là où elles n'existaient pas. L'histoire de l'étude des maladies mentales en est un autre exemple : on a décrit d'abord des lésions macroscopiques en rapport avec certaines de ces maladies, puis cette erreur démontrée et l'histologie ayant progressé, on a décrit des lésions microscopiques déterminées qui ont aussi peu de valeur que les premières. Je ne veux pas dire qu'il faille condamner l'emploi des méthodes histologiques en pathologie nerveuse, elles ont fourni trop de renseignements et la physiologie nerveuse est trop peu avancée

1. Quelques-unes de ces causes d'erreurs ont déjà été signalées par J.-B. Carnoy : *Biologie cellulaire* (1884).

pour qu'on puisse en critiquer l'emploi, mais il faut se garder de conclure trop hâtivement à l'existence de rapports entre les états physiologiques ou pathologiques observés et les états histologiques correspondants, et ne pas oublier que beaucoup de variations physiologiques et pathologiques ne sont pas décelables par les procédés histologiques actuels.

Une deuxième sorte d'erreurs provient de ce que, très souvent, inconsciemment nous prenons des inductions pour des observations. L'histologie ne nous permet d'observer que des aspects de phénomènes fixés à un moment donné; elle ne nous montre aucun mouvement; et c'est par une induction inconsciente que nous disons, par exemple : « la cellule nerveuse grossit au début de la chromatolyse »; en réalité, en comparant deux cellules, l'une saine, l'autre en chromatolyse, nous voyons entre ces deux états une différence de volume et nous en induisons qu'il y a eu gonflement ou ratatinement. Pour mieux comprendre quelles erreurs on peut commettre ainsi, supposons un phénomène qui cause les variations de volume exprimées par la courbe de la Figure II et considérons quatre états fixés, l'un initial *O*, les autres successifs *a*, *b*, *c*. Si l'on ne fait que la première observation, et l'une des trois autres, on en conclura qu'il y a dilatation, rétraction ou changement nul. C'est ce qui est arrivé dans l'étude des phénomènes de fatigue ou de pathologie cellulaire. Certains auteurs ont observé une augmentation de volume, d'autres une diminution, d'autres encore une variation nulle; des divergences du même ordre ont été signalées dans les modifications de la substance chromatophile et d'autres éléments de la cellule. Ceci nous amène à discuter la valeur des graphiques employés en histologie. Si un graphique obtenu par enregistrement direct d'un phénomène est le plus souvent exact, le graphique construit par le chercheur au moyen d'observations discontinues ne présente plus le même degré de certitude; il peut être un moyen commode d'exprimer une série de variations, mais il ne doit pas nous en imposer, présentant toujours un certain degré d'incertitude, d'autant moindre, il est vrai, que les observations sont plus nombreuses et plus variées.

Il ne serait pas impossible que ce soit à une erreur de ce genre

que soit due la théorie de l'origine pluricellulaire des cellules nerveuses. Les aspects de noyaux accolés dans une cellule peuvent en effet être dus aussi bien à des divisions finissantes des neuroblastes qu'à leur fusion¹.

Les erreurs les plus nombreuses sont dues à des excès de généralisation. Bacon dit qu'il ne faut pas permettre que « l'intelligence saute et s'envole des faits aux lois les plus élevées et les plus générales » ; c'est en effet une tendance trop fréquente d'induire de faits

peu nombreux et peu variés à des lois trop précises ou trop générales. Les études histologiques du système nerveux amènent facilement à ces erreurs car elles

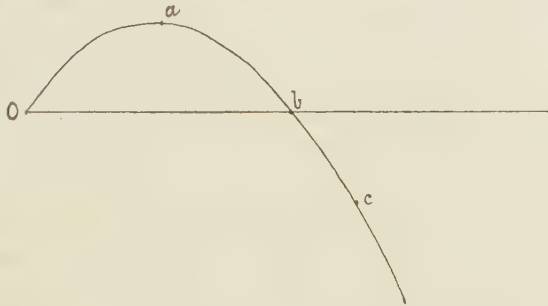


Fig. II. — Schéma des variations de volume d'une cellule nerveuse.

côtoient beaucoup de sciences, ceux qui les entreprennent viennent de points très variés et certains d'entre eux continuent d'employer les méthodes et le langage qui leur sont habituels. Ces méthodes, ce langage sont encore très proches de ceux de l'histologie quand ces sciences sont jeunes et voisines ; ils sont cause de beaucoup plus d'erreurs quand elles sont depuis longtemps différenciées, comme la psychologie par exemple.

Certains pathologistes ont voulu trouver par l'histologie des moyens de diagnostic ; ainsi on a décrit des lésions histologiques de la rage, du tétanos, etc., qu'on a crues spécifiques jusqu'à ce que de nouvelles recherches aient montré les mêmes lésions dans d'autres états pathologiques.

Des physiologistes, habitués à n'expérimenter que sur les Vertébrés supérieurs, en ont parfois conclu à des lois géné-

1. Sans compter que la diminution du nombre des noyaux dans des coupes de volume donné peut s'expliquer par leur *croissance* qui en réduit le nombre contenu dans chaque coupe (le nombre des coupes augmentant dans une région déterminée, avec son développement), aussi bien que par la destruction de certains d'entre eux, sans compter encore d'autres causes d'erreurs.

rales que les recherches sur les Invertébrés ont montré trop vastes.

Des morphologistes ont décrit comme normales des structures observées par hasard, et par là ont surchargé la cellule de figures plus ou moins compliquées.

Toutes ces erreurs tiennent à ce qu'on n'a pas suffisamment tenu compte des différences d'ordre zoologique ou physiologique et qu'on a induit de faits trop peu nombreux des lois trop compréhensives ou trop extensives. Cette méthode est excellente pour susciter de nouvelles recherches, c'est celle même que préconise **Claude Bernard**, mais il ne faut pas oublier qu'elle ne donne que des *hypotheses* et non des lois.

Lorsque l'on mêle la psychologie à l'histologie, on peut encore tomber dans d'autres erreurs tenant à la confusion de leurs langages. Si l'on décrit les phénomènes de l'un de ces deux ordres en langage de l'autre, on produit des confusions : le seul moyen de les éviter est de décrire entièrement dans un même langage un phénomène, quitte à le raconter ensuite entièrement dans un autre langage, si l'on peut transposer sa description. Nos connaissances ne sont pas en effet suffisantes pour que nous puissions actuellement passer du langage biologique au langage psychologique ou inversement sans rendre plus obscurs encore des problèmes déjà assez difficiles sans cela. Que penser alors de cette définition de la cellule nerveuse : « Le neurone est une cellule avant tout sensible et qui se souvient », et de la « psychologie histologique » ? Et, en anatomie, que dire de ces phrases : « Les nerfs sensitifs qui partent de la surface, les nerfs moteurs qui reviennent aux muscles superficiels : voilà pour le cycle du conscient. Les éléments sensitivo-moteurs enfouis dans les profondeurs du corps : voilà pour l'inconscient. Anatomiquement, le partage est ici très net », ou bien encore : « Ce faisceau (le faisceau cérébelleux) dirige une certaine part des excitations tactiles vers cet organe à fonction encore très énigmatique (le cervelet), qui, dans la conscience générale de l'individu, représente une modalité particulière de la conscience nécessaire à l'exécution correcte de certains mouvements ou efforts coordonnés, » et de tant d'autres, que je lis dans un traité

récent de physiologie! Que penser de la *stéréopsychologie* de Grasset avec ses polygones et ses pyramides!

En présence d'un si grand nombre de causes d'erreurs, le plus souvent complexes, on ne peut espérer les éviter toutes. Si j'ai décrit ici celles dont je me suis aperçu, ce n'est pas pour le vain plaisir de critiquer, mais pour montrer les défauts que je me suis efforcé d'éviter et les difficultés que présente un travail du genre de celui que j'ai entrepris.

Je ne me flatte pas d'avoir réussi, mais j'ai toujours tenté, en présence de chaque phénomène, de préciser où, quand, comment je l'observais, et de distinguer nettement dans les généralisations, ce que je sais de ce que j'admets, ce que j'admets de ce que je suppose : la certitude, la croyance, l'hypothèse.

INTRODUCTION

Cette introduction, qui ne contient la description d'aucune recherche personnelle, peut être divisée en trois chapitres : 1° Résumé historique des travaux relatifs à la cellule nerveuse des Gastéropodes pulmonés : 2° Anatomie topographique des ganglions centraux d'*Helix*; 3° Embryogénie de leurs éléments.

I

APERÇU BIBLIOGRAPHIQUE

Les Mollusques ont peu servi jusqu'ici aux recherches de cytologie nerveuse. La plupart des travaux de ce genre ont été faits sur l'Homme et les Vertébrés supérieurs, les Vertébrés inférieurs et les Invertébrés sont encore peu connus.

Pour les Gastéropodes pulmonés, qui seuls nous occupent ici, l'énumération des travaux dont j'ai eu connaissance sera très courte.

Les recherches anciennes ont surtout porté sur l'anatomie topographique, macroscopique et microscopique, et ce n'est qu'incidemment que les auteurs se sont occupés des relations

des cellules entre elles ou des détails de leur structure. On trouvera des résumés très complets de ces travaux dans les mémoires de Solbrig (1870), Hermann (1875), W. Vignal (1883), Nansen (1887), Retzius (1890) et de Nabias (1894).

Depuis la thèse de de Nabias parue en 1894, on a délaissé les recherches d'anatomie pour se livrer à des études purement cytologiques, en employant les nouvelles méthodes techniques découvertes par l'étude d'autres types, et en cherchant le plus souvent à vérifier chez les animaux étudiés les théories émises à propos des Vertébrés supérieurs.

Le travail de de Nabias montre bien cette transition. Il est en effet divisé en deux parties, l'une traitant de l'histologie, l'autre de l'organologie des centres nerveux des Gastéropodes. Dans la première, de Nabias décrit la structure des cellules nerveuses, étudiée par les méthodes techniques ordinaires et surtout par la méthode de coloration à l'hématoxyline cuivrique de Vaillanes; il essaie déjà deux méthodes d'imprégnation, celle de Golgi et celle d'Ehrlich. Il s'efforce surtout d'établir que les nerfs naissent directement des cellules nerveuses et non de la substance ponctuée de Leydig. Ayant démontré cette origine directe, il traite dans la deuxième partie de l'organologie des ganglions cérébroïdes et spécialement de la localisation des cellules d'origine des différents nerfs. Je ne veux pas analyser ici en détail cet important travail, me réservant d'y revenir souvent au cours de cette étude.

De 1894 à 1899, de Nabias a encore publié une série de notes qui complètent certaines observations et certaines idées contenues dans sa thèse.

En 1895, Rohde conclut d'une série de recherches sur les Invertébrés que la substance conductrice de la cellule nerveuse est l'hyaloplasma, le spongioplasma ayant un rôle de soutien (Stützgerüst) et se continuant d'ailleurs avec des fibrilles de névroglie. En 1896, dans un nouveau travail, il décrit trois processus de multiplication des cellules nerveuses de *Doris* et des Mollusques en général. De nouvelles cellules se forment soit par expulsion d'un corpuscule nucléolaire autour duquel se disposent de la névroglie intracellulaire et du spongioplasma, soit par le

même processus après contraction du réseau chromatique nucléaire, soit encore par fragmentation du noyau de la cellule-mère, les fragments devenant les noyaux des cellules-filles autour desquels la névroglie se transforme en protoplasma.

En 1893, Pflücke distingue deux éléments constitutifs du protoplasma dans les cellules nerveuses des Invertébrés : une substance colorable granuleuse et une substance homogène peu colorable.

En 1898, Mac Clure décrit la structure du protoplasma des cellules nerveuses de Pulmonés (*Helix*, *Arion*) étudiée principalement par la méthode de Nissl ou par fixation au liquide de Flemming suivie de coloration par l'hématoxyline au fer ou le mélange safranine-vert-lumière. Il décrit dans le protoplasma des granules chromatophiles, des fibrilles concentriques, des grains pigmentaires et un aspect particulier du protoplasma de la zone d'origine du cylindraxe, qu'il avait déjà signalé en 1896 et qu'il considère comme homologue du centrosome décrit par Lenhossék chez la Grenouille.

En 1899, de Nabias publie une courte note sur un aspect lobulé du noyau des cellules nerveuses des Lymnées et des Planorbes, après action du chloroforme.

La même année, J. Havet (1899), en employant la méthode de Golgi, observe l'aspect moniliforme des prolongements des cellules nerveuses et les appendices qu'ils présentent chez divers Invertébrés et entre autres *Helix* et *Limax*. Dans une deuxième note (1899) sur le système nerveux des *Limax*, il distingue des cellules uni-, bi- et multipolaires et décrit leurs prolongements.

En 1899-1900, H. Smidt publie plusieurs notes sur les cellules sensorielles des Mollusques et une sur les cellules interstitielles des ganglions d'*Helix* étudiées par la méthode de Golgi. Il distingue plusieurs sortes de cellules d'accompagnement (Begleit-zellen) et de cellules de glie (Gliazellen).

En 1900, Veratti, par la méthode de Golgi, reconnaît, chez *Limax*, deux sortes de cellules nerveuses, les unes à cylindraxe ramifié dans le ganglion, les autres à cylindraxe distinct jusque dans le nerf qu'il contribue à former.

C'est aussi en 1900, que E. Holmgren décrit les Saftkanälchen qu'il a observés chez *Helix* et qu'il émet à ce propos l'hypothèse que les cellules interstitielles pénètrent dans les cellules nerveuses, s'y ramifient et s'y dissolvent, contribuant ainsi à nourrir les éléments nerveux.

En 1901, A. Bochenek publie un travail très complet sur la cellule nerveuse d'*Helix pomatia*. Il essaie d'appliquer aux Gastéropodes les méthodes employées récemment par Bethe pour l'étude des centres nerveux de *Carcinus maenas* et par Apathy pour celle des Vers. Il classe les cellules d'après leur taille en petites, moyennes, grandes et énormes, décrit chacun de ces types et réussit pour la première fois, par la méthode au chlorure d'or d'Apathy, l'imprégnation des neurofibrilles.

En 1902, K. C. Schneider, dans son *Lehrbuch der Vergleichenden Histologie der Tiere*, résume les principaux faits connus de la cytologie des cellules nerveuses d'*Helix*.

En 1906, Veneziani réussit à étudier, par une méthode de Donaggio, la dégénérescence du nerf tentaculaire d'*Helix pomatia*.

Cesa-Bianchi (1907) examine les inclusions protoplasmiques des cellules nerveuses de divers animaux et entre autres celles de *Tethys leporina*, *Paludina vivipara*, *Helix pomatia*.

La même année, Hugo Merton (1907) décrit un réseau intracellulaire qu'il a observé dans les cellules nerveuses de *Tethys leporina*.

Smalwood et Rogers (1908) font paraître un travail sur la cellule nerveuse des Mollusques, dans lequel ils étudient les canalicules, les vacuoles, les corps de Nissl, le pigment et le centrosome.

Enfin, de 1905 à 1908, j'ai publié diverses notes sur la cytologie des cellules nerveuses d'*Helix*, qui seront développées et complétées au cours de cette étude.

De cette brève énumération, on peut conclure qu'on a déjà décrit, chez les Gastéropodes, les principaux éléments que les recherches de ces dernières années ont montrés dans les cellules nerveuses d'autres animaux. Mais il reste à comparer ces formations à celle des autres groupes zoologiques et à étudier leurs

variations dans les divers états physiologiques et pathologiques. C'est ce que j'ai entrepris de faire dans le présent travail.

II

ANATOMIE DES GANGLIONS NERVEUX D'HELIX.

Le système nerveux des différents Pulmonés ayant, comme de Lacaze-Duthiers et de Nabias l'ont montré, une remarquable fixité d'organisation, il me suffira de décrire l'anatomie des ganglions périœsophagiens d'*Helix pomatia* pour donner une idée de l'aspect de ces organes chez la plupart des types que j'ai étudiés : *Helix pomatia*, *H. aspersa*, *H. nemoralis*, *H. hortensis*, *Arion rufus*. La disposition des ganglions est un peu différente chez les Opisthobranches que j'ai observés, mais je ne crois pas utile d'en faire la description, celle-ci se trouvant dans la plupart des traités classiques, et les rapports des diverses parties des ganglions étant sensiblement les mêmes.

On trouvera dans les travaux de Leydig (1862), de Lacaze-Duthiers (1872-1887), Böhmig (1883), de Nabias (1894), la description détaillée de l'anatomie des ganglions nerveux des Pulmonés.

Chez *Helix pomatia*, particulièrement étudié par Böhmig, le système nerveux central forme un collier autour de l'œsophage. Quand l'animal est étendu, ce collier est accolé à la partie postérieure¹ du bulbe radulaire; quand l'animal est rétracté, il passe en sautoir autour ou même en avant. En son centre passent l'œsophage et les glandes salivaires. Les ganglions dorsaux, antérieurs et supérieurs, sont au nombre de deux, semblables et symétriquement placés par rapport à l'axe longitudinal de l'animal; on les appelle cerveau, ganglions cérébroïdes, ganglions sus-œsophagiens. Celui de droite est un peu plus gros et donne naissance à un nerf impair, le nerf pénial. Dans chaque

1. L'animal étant orienté la bouche en avant, le pied en-dessous, dans sa position naturelle; de Lacaze-Duthiers et ses élèves orientent les animaux différemment : ils placent la bouche en haut, le pied en avant, la cavité paléale en arrière, le foie en bas.

ganglion, on peut distinguer trois régions : une antérieure, le protocérébron ; une moyenne, le mésocérébron ; une postérieure, le postcérébron. Le protocérébron contient un grand nombre de très petites cellules, la plupart de même taille ; Sicard (1873) et Joyeux-Laffuie (1882) l'ont appelé lobule de la sensibilité spéciale. Le mésocérébron, ganglion commissural de Fischer et Crosse (1873), et le postcérébron ont des cellules de tailles variées.

Des ganglions cérébroïdes partent, d'après de Nabias, 19 nerfs, dont 18 paires et symétriques et un impair à droite. Ces nerfs sont :

1^{re} paire : nerfs du gros tentacule ou nerfs olfactifs.

2^e paire : nerfs optiques.

3^e paire : nerfs péritentaculaires externes.

4^e paire : nerfs péritentaculaires internes, se rendant, ainsi que les précédents, dans le tégument du gros tentacule qu'ils innervent en totalité.

5^e paire : nerfs de l'otocyste.

6^e paire : nerfs labiaux internes.

7^e paire : nerfs labiaux médians dont la branche externe innerve le petit tentacule.

8^e paire : nerfs labiaux externes ou gustatifs.

9^e paire : nerfs du stomatogastrique.

Nerf impair : nerf pénial.

En outre de ces nerfs, les ganglions cérébroïdes émettent chacun trois autres troncs nerveux : un premier, court et gros, relie les deux ganglions en passant au-dessus de l'œsophage, c'est la commissure cérébroïde ; les deux autres, partant du postcérébron, se rendent aux ganglions sous-œsophagiens ; le premier, inférieur, est le connectif cérébro-pédieux ; le second, supérieur, le connectif cérébro-viscéral (Fig. III).

Les ganglions pédieux sont inférieurs, symétriques et réguliers ; ils sont reliés entre eux par deux commissures transversales, l'une antérieure, l'autre postérieure, les commissures pédieuses. De ces ganglions partent de nombreux nerfs se rendant dans les diverses parties du pied et, d'après de Lacaze-Duthiers, le muscle columellaire. Ils sont reliés, comme on l'a déjà vu, aux ganglions cérébroïdes par les connectifs cérébro-pédieux ; ils le sont aussi aux ganglions viscéraux par une paire de connectifs

de direction supérieure et postérieure, appelés connectifs viscéro-pédieux.

Les ganglions du centre viscéral sont séparés par l'aorte des ganglions pédieux. Ils forment une chaîne de cinq ganglions placée en arrière et au-dessus des ganglions pédieux. De **Lacaze-Duthiers** leur a aussi donné les noms de groupe inférieur, groupe asymétrique. En allant de droite à gauche, on rencontre, d'après **Böhmig**, le ganglion commissural droit, le ganglion viscéral droit, le ganglion génital, le ganglion viscéral gauche, le ganglion commissural gauche. De **Lacaze-Duthiers** a depuis proposé d'appeler les deux ganglions viscéraux de **Böhmig** ganglions palléaux et le ganglion génital, ganglion viscéral ou splanchnique. Les ganglions commissuraux sont les plus petits; ils ne donnent naissance à aucun nerf; seuls en partent les connectifs cérébro-viscéraux et viscéro-pédieux, qui

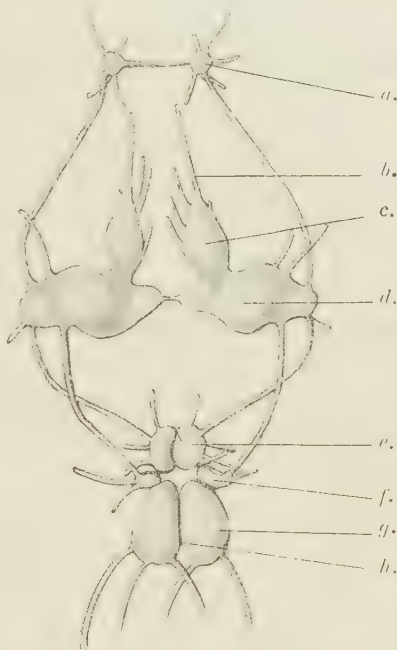


Fig. III. — Système nerveux central d'*Helix pomatia*, un peu schématisé, d'après **A. Lang** (1900): a, ganglions buccaux; b, nerf oculaire; c, racines oculaires; d, ganglions cérébroïdes; e, ganglions pédieux; f, ganglions pleuraux; g, ganglions pariétaux; h, ganglion viscéral.

avec les connectifs cérébro-pédieux forment les triangles latéraux de **Lacaze-Duthiers**. En arrière sont les ganglions palléaux, reliés aux ganglions commissuraux et au ganglion viscéral; de leur face latérale part un nerf qui se ramifie dans le manteau. Le ganglion viscéral, postérieur, impair, asymétrique est le plus gros; de sa surface partent un nerf palléal antérieur ou pré-vulvaire, un nerf aortique et un nerf viscéral, le plus gros, dont les branches innervent la plupart des organes: organes génitaux, tortillon, cœur.

Tout ce système de ganglions, de connectifs, de nerfs, est enveloppé dans une masse de tissu conjonctif qui, particulièrement chez *Helix pomatia*, rend la dissection très difficile.

Sur les coupes, tous les ganglions présentent une région interne et une région externe. La région interne, qui se continue dans les connectifs, les commissures et les nerfs, ne renferme qu'un petit nombre de petites cellules interstitielles, et un complexe de fibres, la substance ponctuée de Leydig. Nous verrons plus loin si l'on peut résoudre la question de savoir s'il s'agit là d'un réseau ou d'un plexus. La région externe, sauf au passage des nerfs, commissures et connectifs, est occupée par un grand nombre de cellules nerveuses, de dimensions très diverses, généralement piriformes et unipolaires, à prolongement dirigé vers le neuropile ou les nerfs qui en partent, entourées par des cellules interstitielles uniformes, qu'on peut appeler cellules de névroglie, dont les prolongements très nombreux enveloppent les cellules nerveuses. Les ganglions sont entourés par une couche assez épaisse de tissu conjonctif très colorable.

III

EMBRYOGÉNIE DES GANGLIONS NERVEUX.

Les recherches d'embryogénie du système nerveux sont particulièrement difficiles, et si aujourd'hui on connaît bien le mode de formation anatomique des centres nerveux, les problèmes de l'histogenèse sont encore mal connus et fort obscurs; ils n'ont d'ailleurs guère été étudiés que chez les Vertébrés. Je dirai donc ce que l'on sait du développement du système nerveux des Vertébrés avant de parler des quelques travaux relatifs aux Mollusques.

Chez les Vertébrés, le système nerveux apparaît de très bonne heure, sous forme d'une bande ectodermique épaisse qu'on appelle plaque médullaire; cette plaque s'invagine en gouttière puis se ferme en un tube médullaire (sauf les Cyclostomes et les Téléostéens, chez lesquels se forme un cordon plein). Ce tube s'isole ensuite peu à peu de l'ectoderme.

Primitivement, les cellules du tissu médullaire sont hautes, épithéliales, disposées en une seule couche (neuro-épithélium de His). Ces cellules se divisent et forment un tissu stratifié. Les cellules externes s'allongent et deviennent les spongioblastes de première génération qui formeront les longues cellules épendymaires. Les cellules internes, au contraire, prolifèrent; ce sont les cellules germinatives. A leur dernière mitose, elles se différencient, d'après Schaper, en neuroblastes qui deviendront les cellules nerveuses adultes, et en spongioblastes de dernière génération qui formeront la névroglie.

Cependant, ce mode de formation des cellules nerveuses, décrit d'abord par His, puis par Schaper, et confirmé par Cajal, von Lenhossék, Retzius, n'est pas admis par tous. Récemment Fragnito, puis Capobianco et Pighini ont prétendu que la cellule nerveuse est formée par la fusion de plusieurs neuroblastes dont un seul conserve son noyau qui devient celui de la cellule nerveuse, les autres noyaux formant la substance chromatophile. Kronthal admet même que la cellule nerveuse est un amas de leucocytes groupés autour de fibrilles nerveuses.

Les neuroblastes montrent bientôt un cône d'accroissement (Kupffer) qui s'allonge et est l'origine du cylindraxe, puis à leur surface naissent d'autres prolongements qui deviennent les prolongements protoplasmiques. Enfin, la cellule grandit, prend sa forme définitive, pendant qu'à son intérieur se forment les corps chromatophiles et les neurofibrilles. D'après cette théorie de His, confirmée par les recherches de Cajal, Kölliker, von Lenhossék, Retzius, Gurwitsch, Harrison, Bardeen, etc., le cylindraxe naît donc de la cellule nerveuse et s'allonge peu à peu vers sa terminaison. Mais cet allongement considérable du cylindraxe à travers les tissus, sa direction vers sa terminaison sous une influence inconnue, ne sont pas admis par tous. A la théorie monogéniste de His s'oppose la théorie caténaire. En effet, beaucoup d'auteurs, Balfour, Götte, Beard, Dohrn, van Wijhe, Chiaruggi, Apathy, Joris, etc., admettent que les nerfs périphériques sont formés par la fusion intime de cellules placées en chaîne (cellules neuroformatives) qui for-

meraient l'axone, la gaine de Schwann et la myéline¹.

Enfin la névroglie elle-même est, pour certains auteurs, d'origine exclusivement ectodermique, et pour d'autres en partie mésodermique.

On n'est donc d'accord ni sur l'origine des cellules nerveuses, ni sur celle des nerfs périphériques, ni sur celle de la névroglie. Ces questions très importantes auraient pu être grandement éclaircies par des recherches faites sur les Invertébrés. Malheureusement, il n'y a pour ainsi dire aucun travail sur ce sujet, et, pour les Mollusques qui nous occupent particulièrement, on ne connaît que le mode de formation des ganglions, sans que leur histogenèse ait été étudiée jusqu'à présent.

L'embryogénie du système nerveux des Pulmonés a été décrite récemment par A. P. Henschman (1890) dans son travail sur *Limax maximus*, et les résultats de ses recherches ont été confirmés par Meisenheimer (1896-1898).

Voici, d'après A. P. Henschman comment se forme le système nerveux de *Limax maximus* : Tout le système nerveux naît directement de l'ectoderme. Les ganglions cérébroïdes apparaissent d'abord comme deux vraies invaginations disposées de chaque côté du corps, en avant du sillon pleural et en arrière et en dessous des bases des tentacules oculaires². Le col de chaque invagination s'allonge en une sorte de tube long et étroit qui reste ouvert pendant toute la période embryonnaire. La majeure partie des ganglions cérébroïdes est formée par des cellules qui se détachent, à une période précoce du développement, de l'extrémité profonde de ces invaginations ou de l'ectoderme voisin; les parois de l'invagination qui persistent forment finalement les lobes latéraux du cerveau.

Tous les autres ganglions naissent par prolifération de cellules ectodermiques, sans invaginations. Les ganglions naissent séparément et, sauf le ganglion abdominal et les ganglions palléaux, ils apparaissent simultanément des deux côtés du

1. J'ai déjà exposé ces problèmes (1907) et je les discuterai à nouveau à la fin de ce travail, à propos de la théorie du neurone.

2. Holmes (1900) décrit chez *Planorbis* une ébauche impaire dont le centre devient moins épais que les parties latérales.

corps. Leurs connexions sont le résultat d'un processus secondaire, la croissance des fibres nerveuses.

Les observations faites sur *Helix* sont antérieures à celles d'Henchman. Fol (1880), qui a étudié le développement des Pulmonés aquatiques et terrestres, admet que les ganglions pédieux naissent au milieu des tissus mésodermiques du pied, sans pouvoir préjuger d'où ils proviennent. P. et F. Sarasin (1884-1889) ont signalé, chez *Helix Waltoni*, une double paire d'invaginations, dérivées d'une partie de l'ectoderme appelée par eux « Sinnesplatte », lesquelles forment les ganglions cérébroïdes.

Chez les Gastéropodes adultes Rohde a décrit trois modes de formation de nouvelles cellules nerveuses, comme nous l'avons déjà dit dans le chapitre consacré à la bibliographie, mais les faits qu'il décrit sont loin d'être prouvés.

Il resterait à étudier, chez les Mollusques, comme chez les autres Invertébrés, l'histogenèse des cellules nerveuses, afin d'essayer de résoudre les problèmes si intéressants de l'origine des cellules, des nerfs et de la névroglie.

CONTRIBUTION A LA CONNAISSANCE DE LA CELLULE NERVEUSE : LA CELLULE NERVEUSE D'*HELIX POMATIA*

Après mainte hésitation, je me suis décidé à diviser l'exposé de mes recherches en trois parties : 1° structure de la cellule nerveuse; 2° physiologie et pathologie de la cellule nerveuse; 3° théories relatives à la cellule nerveuse. Ce mode de description n'évite malheureusement pas les répétitions — je n'en ai pas trouvé qui les supprime — mais au moins, il a l'avantage de grouper séparément des travaux très souvent différents d'inspiration, ceux des cytologistes d'une part, ceux des physiologistes et des pathologistes d'autre part. Je décrirai donc d'abord les cellules nerveuses et les détails de structure qu'on y a signalés, puis, j'énumérerai l'ensemble des modifications observées dans divers états physiologiques et pathologiques; enfin, à la lumière de ces faits, j'examinerai quelles sont, parmi les très

nombreuses hypothèses émises sur la structure et le fonctionnement des centres nerveux celles qui, dans l'état actuel de nos connaissances, me semblent inacceptables et celles qui me paraissent devoir être préférées.

Dans chaque chapitre j'exposerai d'abord les recherches faites chez les Vertébrés, parce qu'elles sont les plus complètes, les plus sûres et les plus faciles à contrôler, puis celles faites chez les Invertébrés et principalement chez les Mollusques qui nous occupent : enfin mes recherches personnelles.

TECHNIQUE HISTOLOGIQUE.

Avant de commencer l'exposé de mes recherches, j'énumérerai brièvement les principales méthodes techniques que j'ai employées. Cette énumération comprendra naturellement trois parties : les fixateurs, les colorants, les imprégnations.

De Nabias recommande de prendre toujours le système nerveux d'animaux vivants. Je suis également de cet avis. Mais il propose, pour faciliter la dissection, de plonger les Pulmonés terrestres pendant 24 à 48 heures dans un vase plein d'eau¹ et clos. Cette pratique est fort commode, car, après ce temps, les animaux sont complètement étendus et ne présentent plus qu'une très faible contractilité; de plus leurs cellules nerveuses, gonflées d'eau, résistent beaucoup mieux aux rétractions dues à certains fixateurs. Mais si ce procédé est applicable aux études d'anatomie microscopique, il ne doit jamais être employé dans les recherches cytologiques. En effet, les animaux restés dans l'eau aussi longtemps, ont subi une asphyxie et une hydratation considérables et leurs cellules nerveuses présentent diverses modifications pathologiques, dont il sera d'ailleurs parlé plus loin.

Je me suis constamment servi pour la dissection des deux procédés suivants. Quand l'animal est étendu, on sectionne rapidement d'un coup de ciseaux la partie antérieure du corps, près de la coquille, puis on incise longitudinalement le tégu-

1. Yung (1886) a montré, et j'ai pu également constater, qu'il est à peu près indifférent d'employer de l'eau ordinaire ou de l'eau privée d'air par ébullition.

ment dorsal jusqu'au niveau des tentacules. On aperçoit alors le bulbe radulaire et, à sa partie postérieure, les ganglions cérébroïdes qui forment une masse blanchâtre. Il suffit de récliner en haut l'œsophage pour découvrir la masse ganglionnaire sous-œsophagienne; on sectionne tous les nerfs périphériques et l'on fait glisser facilement l'anneau nerveux le long de l'œsophage. Quand l'animal est rétracté dans sa coquille, la recherche des ganglions est un peu plus délicate. On détruit d'abord l'épiphragme, puis on brise progressivement la coquille en suivant le bord supérieur des tours de spire. Quand la coquille est enlevée, on fend longitudinalement le tégument dorsal à partir du tortillon; et on arrive bientôt à un endroit où le tégument épaissi indique la fin de la région protégée par la coquille; en continuant l'incision, on voit apparaître le bulbe radulaire entouré du collier nerveux périœsophagien qu'on détache comme précédemment.

Fixateurs. — J'ai employé comme fixateurs : l'alcool à 70° et à 90°, l'acool acétique au sublimé de Gilson, le sublimé chloruré-sodique, le formol à 10 p. 100, les liqueurs de Bouin, Zenker, Rabl, Tellyesnick, Flemming, Lindsay, Laguesse.

L'alcool est un très mauvais fixateur des cellules nerveuses d'*Helix* et des autres Pulmonés; ces cellules étant très riches en eau sont déshydratées à un tel point qu'elles semblent déformées, ratatinées et souvent lobulées; elles sont, de plus, dissociées, ce qui rend très difficile, sinon impossible l'étude de leurs rapports avec la névrologie et les cellules nerveuses voisines. Je crois que c'est à l'action de l'alcool fixateur que sont dus les aspects lobulés que de Nabias a décrits comme étant provoqués par la chloroformisation.

De Nabias s'est beaucoup servi dans ses recherches de l'alcool acétique de Viallanes; je ne l'ai pas employé. Mais j'ai essayé l'alcool acétique au sublimé de Gilson. Il m'a donné des fixations imparfaites et il produit de plus un aspect réticulé du protoplasma.

De Nabias et Mac Clure ont employé le sublimé acétique; le premier en a obtenu de bons résultats; le dernier le déclare sans

valeur à cause du ratatinement qu'il produit; je suis également de l'avis de **Mac Clure**, mais je ne partage pas son opinion que la solution saturée de sublimé dans l'eau salée physiologique est un bon fixateur. Je me suis servi de ce réactif, et ne l'ai guère trouvé meilleur que le sublimé acétique; mais additionné, suivant une formule d'**Apathy**, d'une égale quantité d'acide osmique à 1 p. 100, j'en ai constamment obtenu d'excellentes fixations.

Le formol à 10 ou à 12 p. 100, employé seul, s'est toujours montré un détestable fixateur. Je dois dire d'ailleurs que je ne m'en suis servi le plus souvent, ainsi que de l'alcool, que pour les imprégnations, suivant les méthodes qui seront décrites plus loin.

J'ai essayé le formol acétique sans beaucoup plus de succès. Le liquide de Bouin ne m'a également donné que de médiocres fixations. J'en dirai autant du liquide de Zenker et de celui de Rabl, bien que ce dernier soit recommandé par **E. Holmgren** pour l'étude des « Saftkanälchen » d'*Helix*. Le liquide de Tellyesnický s'est également montré peu favorable pour ces fixations, bien qu'altérant moins que les précédents les éléments cellulaires. Tous ont le défaut de déshydrater plus ou moins les cellules et par suite de les déformer.

Par contre, les liquides chromo-osmiques se sont constamment montrés comme les fixateurs de choix pour l'étude des cellules nerveuses d'*Helix*. J'ai employé avec succès les liquides de Flemming, de Lindsay Johnson et de Laguesse, que je rangerais volontiers dans cet ordre de préférences croissantes. Le seul reproche à leur adresser est de ne pas permettre toutes les colorations, et entre autres l'usage de la méthode de **Nissi** et des imprégnations.

Colorants. — Je me suis servi des colorants usuels : colorants nucléaires tels que les hématoxylines, la safranine, les couleurs basiques d'aniline; colorants plasmatiques tels que les éosines, le vert lumière, l'orange, la fuchsine acide.

Les colorations combinées que j'ai le plus souvent employées ont été les suivantes : glychémalun puis éosine; hématoxyline

ferrique de **Benda** précédée de rouge **Bordeaux** ou suivie d'éosine, de fuchsine-orange ou de méthyléosine et vert lumière selon la méthode de **Prenant**; éosine hématoxylique de **Renaut**; hématoxyline phospho-molybdique de **Mallory**. La coloration à la safranine suivie de vert-lumière d'après la méthode de **Benda**, déjà recommandée par **Mac Clure**, m'a donné de très bons résultats. Je me suis encore servi du bleu de méthylène, du bleu de toluidine et de la thionine, seuls ou suivis d'éosine. Ces dernières colorations ne réussissent pas après fixation par un liquide chromo-osmique.

Outre ces méthodes générales, j'ai encore employé diverses méthodes spéciales. Pour l'étude de la substance chromatophile des cellules nerveuses, je me suis servi de la méthode de **Nissl**, de celles de **Lenhossék** au bleu de toluidine et à la thionine, de celle de **Rosin** au Neutralroth. Je crois les deux méthodes de **Lenhossék** préférables.

Je devrais maintenant parler des méthodes de coloration des neurofibrilles par le bleu de méthylène, mais la question n'étant pas résolue de savoir s'il s'agit là d'une teinture ou d'une imprégnation, je les énumérerai en même temps que les méthodes d'imprégnations métalliques qui servent à étudier les mêmes neurofibrilles.

La recherche des dégénérescences n'a guère été poursuivie chez les Invertébrés. Toutes les méthodes (**Weigert**, **Marchi**, etc.) basées sur la coloration de la myéline dégénérée sont naturellement inapplicables, les nerfs des Invertébrés étant amyéliniques. Récemment, **Veneziani** (1906) a pu étudier la dégénérescence du nerf tentaculaire d'*Helix pomatia* par la méthode de **Donaggio**. N'ayant pas fait de recherches sur ce sujet, je ne puis me prononcer sur la valeur de cette méthode.

J'ai cherché des colorations spécifiques de la névroglie. Les méthodes de coloration du tissu conjonctif de **Curtis**, **Burchardt**, **Mallory** m'ont permis de différencier le tissu conjonctif qui forme la gaine des ganglions nerveux de la substance de ces ganglions (tissus nerveux et névroglie non distincts). La méthode de **Weigert** pour la névroglie modifiée par **Benda** (hématoxyline, van Gieson); celle de **Benda** au Krystallviolett;

celle de **Mallory** ne m'ont pas donné de bons résultats; par contre, celle d'**Anglade** m'a montré avec une grande finesse la disposition des fibrilles névrogliales et leurs rapports avec les noyaux névrogliaux et les cellules nerveuses; malheureusement, elle fixe mal les éléments nerveux et colore aussi le tissu conjonctif.

Imprégnations. — J'ai employé diverses méthodes au bleu de méthylène et des imprégnations à l'argent, à l'or, à l'acide osmique, etc.

Retzius (1892) avait essayé la méthode d'**Ehrlich** sans succès: **Nabias** employa la même méthode légèrement modifiée, sans obtenir de résultats très satisfaisants: certains nerfs étaient bien colorés mais les préparations étaient incertaines et les éléments nerveux altérés. **Mac Clure** se servit de la méthode de **Dogiel** et obtint avec une solution diluée de bleu de méthylène une coloration des corps cellulaires plus sombre que celle des cylindraxes. **Bochenek**, constata que la même méthode suivie de fixation au molybdate d'ammoniaque ne colore pas les prolongements cellulaires à cause de l'épaisseur des ganglions. J'ai essayé également la coloration au bleu de méthylène suivie ou non de fixation au molybdate sans en obtenir de résultats bien nets et constants.

La méthode de coloration des neurofibrilles au bleu de méthylène, imaginée par **Bethe**, a donné de mauvais résultats à **Bochenek**. Je n'ai pas été plus heureux que lui.

La méthode d'imprégnation par l'argent de **Golgi** a été essayée chez les Mollusques par **Nansen** sans succès, puis par **Retzius** qui en a obtenu de bons résultats. **De Nabias**, qui l'a employée, la considère comme difficile et incertaine. **Havet**, **Veratti**, **Bochenek** ont pu imprégner ainsi les cellules nerveuses des Pulmonés. J'ai essayé la même méthode et ses diverses modifications sans en obtenir de résultats constants et nets; le plus souvent, les préparations étaient encombrées de précipités artificiels et granuleux d'argent.

L'imprégnation des neurofibrilles d'*Helix pomatia* est très difficile. **Bochenek** avait essayé sans résultat la méthode à

l'hématéine IA d'Apathy et je n'ai pas mieux réussi que lui. Après de longues recherches, il était parvenu à imprégner les neurofibrilles par la méthode au chlorure d'or d'Apathy; j'ai répété maintes fois cette technique sans jamais observer la moindre imprégnation. De Nabias ayant publié (1904) une nouvelle méthode au chlorure d'or basée sur sa réduction par l'eau anilinée, je l'ai essayée sans succès. Je n'ai pas expérimenté la méthode de Joris à l'or colloïdal.

Parmi les méthodes à l'argent, j'en ai employé plusieurs. Celles de Ramon y Cajal ne m'ont pas montré de neurofibrilles, bien que j'aie fait amplement varier le titre des solutions de nitrate d'argent, le temps et la température de leur action sur les pièces. Cependant la solution de nitrate à 6 p. 100 appliquée pendant 4 jours et précédée de fixation à l'alcool ammoniacal a imprégné très nettement la névroglie. J'ai remplacé le nitrate par le lactate d'argent sans plus de succès. Les méthodes de Bielschowsky m'ont donné d'une manière inconstante des résultats satisfaisants, à la condition de remplacer la solution de nitrate à 2 p. 100 par une à 6 p. 100 et celle à 0,5 p. 100 par une autre à 1 p. 100. La méthode de Moreno (1905), basée sur l'imprégnation par le nitrate d'argent en présence de bromure de radium, employée par cet auteur pour l'étude des terminaisons nerveuses dans les ventouses des Céphalopodes, ne m'a pas donné de résultat, mais je me suis assuré que le radium ne joue aucun rôle dans ces imprégnations. Je n'ai pas essayé les méthodes de Simarro et de Lugaro.

J'ai employé sans résultat la méthode de Rossi au nitrate de platine; je ne me suis pas servi de celle de Paladino au palladium, ni de celle de Semi Meyer au bleu de Prusse.

Les méthodes de Donaggio à la pyridine ne m'ont rien montré, même la méthode IV que m'avait recommandée le professeur Donaggio.

Pour l'étude des granulations osmiophiles, j'ai utilisé les méthodes de Kopsch et de Sjövall à l'acide osmique, qui, si elles fixent mal les tissus et les rendent très friables, sont très constantes et électives.

La méthode de Benda au Krystallviolett, pour l'étude des

mitochondries, ne m'a pas permis d'en déceler dans les cellules nerveuses que j'ai étudiées.

PREMIÈRE PARTIE

STRUCTURE DE LA CELLULE NERVEUSE

Je dois tout d'abord déclarer qu'en présence du nombre considérable de travaux à consulter sur la structure de la cellule nerveuse je me suis fréquemment servi de l'excellent exposé de M. Athias paru en 1905 et intitulé *Anatomia da Cellula nervosa*. Afin de ne pas allonger une bibliographie déjà longue, je renverrai pour les publications déjà citées par Athias à la liste de près de 600 travaux qui se trouve à la fin de son ouvrage.

Il y a lieu d'examiner, pour toute cellule nerveuse, sa forme, son volume, l'aspect de ses prolongements, puis sa structure interne : noyau et protoplasma ; enfin, ses connexions avec les cellules voisines et avec la névroglie.

I

LES CELLULES NERVEUSES.

Il semble aujourd'hui qu'on peut définir une cellule nerveuse une cellule munie d'un ou de plusieurs prolongements, et renfermant dans son corps deux éléments caractéristiques : les neurofibrilles et la substance chromatophile. L'existence de cellules nerveuses apolaires, admise jadis par certains auteurs, est définitivement controuvée. Par contre, les recherches récentes paraissent montrer que l'existence des neurofibrilles et de la substance chromatophile est un fait très général qu'on retrouve chez les animaux les plus divers.

Forme. — Chez les Vertébrés, les mieux étudiés, on trouve des cellules nerveuses de formes très variables : multipolaires, bipolaires, unipolaires. Les cellules multipolaires, les plus

nombreuses, ont des prolongements de deux sortes : les uns sont gros, ramifiés, de forme irrégulière; on les appelle prolongements protoplasmiques ou dendrites; l'autre est généralement unique, mince, régulier; on le nomme prolongement cylindraxile ou axone.

Les éléments nerveux des Invertébrés sont moins complètement connus; seuls, trois groupes d'Invertébrés ont fait l'objet d'importants travaux : les Vers, les Arthropodes et les Mollusques. Chez tous ceux-ci, les cellules nerveuses unipolaires sont de beaucoup les plus nombreuses; on y rencontre pourtant aussi des cellules à plusieurs prolongements. D'après **Bethe**, les Mollusques ont un plus grand nombre de cellules multipolaires que les deux autres groupes; malheureusement, elles sont encore mal connues.

De Nabias divise les cellules nerveuses des ganglions d'*Helix* en deux groupes : les cellules ganglionnaires proprement dites, ou cellules du type I, et les petites cellules à noyau sphérique, cellules chromatiques ou cellules du type II. Celles du deuxième type sont localisées dans la région antérieure des ganglions cérébroïdes et dans les organes affectés à la sensibilité : ganglions terminaux des tentacules, ganglion du nerf labial externe. Ces cellules, petites, toutes de même taille, ont un prolongement très mince qui va se perdre dans la substance ponctuée adjacente. **De Nabias** les compare aux cellules nerveuses à cylindraxe court du type II de **Golgi**, qu'on rencontre chez les Vertébrés. Les cellules du type I sont répandues dans tous les ganglions; elles ont une taille très variable; la plupart sont unipolaires, leur prolongement pénètre dans la substance ponctuée et s'y divise souvent en deux ou plusieurs fibres qui se rendent dans les nerfs. Parfois, la division du prolongement se fait au niveau du corps cellulaire, donnant à la cellule l'aspect d'un « chapeau de gendarme ». **De Nabias** compare ces cellules du premier type à celles du type I de **Deiters**, à cylindraxe long, qu'on trouve chez les Vertébrés.

J. Havet (1899), en employant la méthode de **Golgi**, a reconnu dans les ganglions centraux de *Limax* des cellules unipolaires, bipolaires et multipolaires. Les cellules unipolaires, les plus

fréquentes, sont généralement piriformes; leur prolongement, à son arrivée dans la substance ponctuée, se divise en deux branches : l'une se ramifie et reste dans la substance ponctuée; l'autre va, sans se diviser, dans un nerf périphérique. Le prolongement de certaines de ces cellules ne se bifurque pas et forme généralement une fibre commissurale. Les cellules multipolaires ont un prolongement qui se rend dans un nerf périphérique, les autres se ramifiant dans la substance ponctuée. Dans la peau et le tissu sous-épidermique se trouvent aussi des cellules bipolaires. Dans les parois des grands tentacules sont également des cellules bipolaires dont le prolongement interne a l'aspect d'une fibre moussue de Vertébré.

Bochenek (1902), qui indique la taille variable des cellules nerveuses d'*Helix pomatia*, ne parle pas de leurs formes.

Avant d'étudier la forme des cellules nerveuses d'*Helix* nous nous demanderons si cette forme est constante ou si elle se modifie dans divers états physiologiques. En effet, Walther (1868) a signalé des mouvements amœboïdes des cellules nerveuses des cerveaux de Grenouille pendant la décongélation. Wiedersheim (1890), chez un Crustacé transparent, *Leptodora hyalina*, a vu, *in vivo*, des mouvements des cellules nerveuses qui semblaient couler d'une forme en une autre. Levi (1897), Pognat (1897) ont décrit dans les ganglions spinaux de *Testudo graeca* des cellules présentant des lobules de forme variable reliés à la masse centrale par de courts pédicules, et Pognat considère ces lobules comme des prolongements amœboïdes¹. Récemment divers auteurs ont également décrit des lobulations des cellules de ganglions spinaux transplantés. Les cellules nerveuses sont-elles donc amœboïdes? Sauf ces quelques rares exceptions, dont certaines mériteraient d'être vérifiées, je ne le crois pas; car les cellules nerveuses ont une structure interne complexe qui ne permet pas de grandes déformations, parce qu'elles sont normalement pressées les unes contre les autres et entourées par un réseau serré de névroglie, parce que la fixité de leurs prolongements ne leur permet pas de mouvements étendus. Certes, les

1. Il sera parlé plus loin de l'amœboïsme des terminaisons nerveuses; il ne s'agit ici que du corps cellulaire.

cellules nerveuses peuvent varier de volume, elles peuvent très faiblement se déformer par compression réciproque, elles peuvent subir, pendant la chromatolyse par exemple, un léger gonflement; mais ces variations n'influent pas sur la forme générale de la cellule qui reste constante dans tous les états physiologiques de l'animal.

Les liquides fixateurs peuvent être aussi causes d'erreurs. Ainsi Nansen (1887), Bernard (1890) ont décrit chez les Gastéropodes, en dehors du prolongement principal des cellules, de fins prolongements très grêles se ramifiant à l'infini. De Nabias a montré que cet aspect est dû soit à une altération cadavérique, soit à une déshydratation trop brusque des tissus. En effet, on observe de pareils aspects sur des *Helix* immergés et morts depuis plusieurs jours; je les ai retrouvés sur les cellules nerveuses d'Opisthobranches (*Acera*, *Bulla*, *Philine*) placés dans des solutions toxiques. On les rencontre encore après emploi des plus mauvais fixateurs : alcool, sublimé acétique, Zenker, etc.¹.

En n'étudiant que des animaux placés dans leurs conditions habituelles de vie, en choisissant des fixateurs convenables, on trouve, chez tous les Pulmonés que j'ai étudiés (*Helix pomatia*, *H. aspersa*, *H. nemoralis*, *H. hortensis*, *Arion rufus*), que les éléments nerveux ont une forme constante qui permet par conséquent de classer les cellules en plusieurs groupes.

La méthode de Golgi est la méthode de choix pour l'étude de la forme des cellules des Vertébrés. Malheureusement, elle est

1. J'ai déjà signalé dans l'Avant-Propos quelles erreurs peuvent produire certaines méthodes techniques. Beaucoup d'auteurs ont décrit soit de gros prolongements réunissant deux cellules nerveuses (*Verbindungsforsatz*), soit des cellules en bissac binucléées.

De Nabias en figure une chez *Zonites algirus*, et il la considère comme une monstruosité. Mac Clure en figure plusieurs chez *Helix pomatia* et dit d'elles : « I regarded these (the bi-nuclear cells), as not in any way connected with ganglion cells, but rather with an increase of the neuroglia tissue and nuclei ».

Je crois ces aspects dus à deux causes différentes. Quand les auteurs qui les décrivent, Masius par exemple, se sont servis de la méthode d'imprégnation de Golgi, le pont cellulaire est dû à un précipité d'argent entre deux cellules; quand les auteurs se sont servis des méthodes ordinaires, l'aspect en bissac est dû à un défaut de fixation. De Nabias n'indique pas le fixateur qu'il a employé pour observer cet aspect; Mac Clure s'est servi du sublimé que j'ai constamment trouvé détestable. J'ai aussi observé cet aspect, mais uniquement sur des pièces mal fixées, et je le considère comme un artifice.

très incertaine chez les Invertébrés, et je n'ai pu en obtenir de résultats comparables à ceux de **Havet** et de **Veratti**. Mais on peut réussir de bonnes colorations différentielles des cellules nerveuses des Pulmonés soit par les colorations intenses à l'hématoxyline ferrique, soit par la méthode au bleu de méthylène de **Dogiel**, soit encore par la méthode d'imprégnation de **Bielschowsky**, quoique ces deux dernières soient beaucoup plus inconstantes.

Comme tous les auteurs qui m'ont précédé, je distinguerai d'abord les petites cellules chromatiques de toutes les autres. Elles forment un groupe très spécial, tant par leur situation topographique que par leur taille et leur colorabilité. Elles ont de faibles dimensions (environ 8 μ) et une forme presque parfaitement sphérique. Du côté du neuropile, il en part brusquement un mince prolongement qui se rend dans la substance ponctuée où il devient très difficile à suivre. Je ne puis me prononcer sur la comparaison que fait de **Nabias** de ces cellules à celles du type II de Golgi.

Les autres cellules, réparties dans tous les ganglions, ont toutes une grande ressemblance. Toutes, elles présentent, vers la périphérie du ganglion, une surface arrondie en forme de calotte sphérique (Fig. IV). Vers le neuropile, la plupart s'étirent en un prolongement unique; cette disposition leur donne un aspect piriforme qu'on a également comparé à celui d'un ballon. Le prolongement unique se rend parfois directement dans un nerf; souvent il se bifurque, dans le neuropile, à une distance variable de la cellule d'origine, en deux prolongements qui s'écartent et semblent souvent s'éloigner dans des directions opposées. Parfois aussi le prolongement envoie plusieurs branches dans le neuropile avant de se bifurquer. Quand le prolongement se divise au niveau même de sa cellule d'origine, il lui donne une forme particulière qu'on pourrait comparer à celle d'un rail à patin vu en section. Enfin, certaines cellules ont la forme en chapeau de gendarme signalée par de **Nabias**. Je n'ai jamais vu dans les ganglions de cellules opposito-bipolaires comme celles qu'on observe chez les Vertébrés. Cependant, elles existent dans les connectifs et, suivant **Havet**, dans les ganglions périphé-

riques. Quant aux cellules multipolaires, elles sont assez rares et présentent aussi une surface arrondie vers l'extérieur. Je n'ai pu observer aucune cellule de forme pyramidale, à prolongements opposés.

Peut-on classer les cellules nerveuses des Pulmonés d'après leur forme? Outre la division établie par de **Nabias** en petites



Fig. IV. — Aspect schématisé des diverses cellules nerveuses d'*Helix* : A, cellule unipolaire non ramifiée ; B, cellule à prolongement divisé en deux branches, dont l'une se ramifie dans le neuropile, l'autre sort du ganglion ; C, cellule à prolongement ramifié dans le neuropile ; D, cellule à prolongement bifurqué ; E, cellule en chapeau de gendarme ; F, cellule bipolaire des connectifs ; G, cellule multipolaire.

cellules chromatiques et en cellules variées, du type I, je ne crois pas qu'il soit possible de distinguer d'après la forme plusieurs sortes parmi les cellules du type I ; en effet, les cellules bipolaires et multipolaires, peu nombreuses, sont mal connues et leur situation topographique dans les ganglions n'a pas encore été précisée. Toutes d'ailleurs ont un air de famille ; quel que soit le nombre de leurs prolongements, elles ont la même forme sphérique vers la périphérie du ganglion. Il serait intéressant de connaître leur mode de formation, et, entre autres, comme de **Nabias** se l'est déjà demandé, si les cellules bipolaires proviennent de cellules unipolaires ou inversement. On sait en effet que, dans

les ganglions spinaux des Vertébrés, les cellules en T, qui sont comparables à plusieurs points de vue aux cellules unipolaires des Invertébrés, sont primitivement bipolaires et ne deviennent que peu à peu unipolaires.

A quoi est due cette forme particulière des cellules des centres nerveux des Mollusques? Il est assez difficile de le savoir nettement. De **Nabias** fait remarquer avec raison qu'elle est une disposition plus simple que la forme étoilée de la plupart des cellules des Vertébrés et qu'elle semble adaptée à un rôle d'association moins complexe. Il ajoute qu'il faut tenir compte aussi de la position de ces cellules à la périphérie des ganglions. En effet, les cellules opposito-bipolaires ne se trouvent qu'au milieu des fibres nerveuses des connectifs ou des nerfs; les cellules en chapeau de gendarme sont situées dans la profondeur du ganglion au contact du neuropile. Il semble donc que la cellule est d'autant plus piriforme qu'elle s'éloigne plus du plexus des fibres où paraissent se faire les connexions.

Volume. — Les dimensions des cellules nerveuses varient dans de larges limites. Je ne parlerai pas des mesures faites chez les Vertébrés, celles-ci étant différentes non seulement d'une région à l'autre des centres, mais bien plus encore d'une espèce animale à une autre.

Chez les Pulmonés de nombreux auteurs ont donné les dimensions des cellules nerveuses. Chez *Helix*, **Buchholz** (1863) en a mesuré de 3 μ à 240 μ de diamètre, **Solbrig** (1870) en signale de 220 μ ; **H. Schultze** (1879) en a vu de 320 μ ; de **Nabias** en décrit de 220 μ . Chez d'autres Mollusques, certaines cellules sont encore plus grosses et deviennent nettement visibles à l'œil nu : de **Nabias** en signale, chez *Aplysia leporina*, de 500 μ ; j'en ai vu, chez une *Doris*, qui ont plus de 300 μ .

La taille des cellules nerveuses varie avec les espèces considérées. De **Nabias** a choisi, pour le démontrer, des cellules facilement reconnaissables et comparables chez divers Pulmonés; par exemple, la cellule la plus grande du lobe cérébro-pédieux et celle qui avoisine l'origine du nerf tentaculaire externe. Ces cellules ont en effet une fixité et une constance remarquables

chez les divers Pulmonés et, de plus, leur situation permet de les repérer facilement. Voici les chiffres qu'il a trouvés pour leur diamètre :

	Cellule géante du lobe cérébro-pédieux.	Cellule voisine du nerf tentaculaire externe.
<i>Helix aspersa</i>	132	80
<i>H. pisana</i>	120	»
<i>Arion rufus</i>	192	108
<i>Limax maximus</i>	148	90
<i>Zonites agirus</i>	148	92

La grandeur des cellules nerveuses varie dans les divers ganglions. De *Nabias*, ayant mesuré les cellules les plus grandes de divers ganglions d'*Helix aspersa*, donne les nombres suivants :

Ganglions viscéraux. . .	{ cellules géantes	220 μ
	{ cellules voisines	72 μ
Ganglions pédieux. . .	{ cellules géantes	172 μ
	{ cellules voisines	48 μ
Lobe cérébro-pédieux . .	{ cellules géantes	132 μ
	{ cellules voisines	grandes . 40 μ
		petites . . 20 μ

Outre ces différences de taille en rapport avec l'animal et le ganglion considérés, les cellules nerveuses subissent encore d'autres variations en rapport avec l'âge et l'état physiologique. Chez *Arion rufus*, par exemple, les animaux jeunes ont des ganglions et des cellules nerveuses plus petits que les adultes ; les *Helix* en hibernation ont des cellules et des ganglions légèrement plus petits que les animaux de même espèce tués pendant l'activité estivale.

L'activité physiologique et la fatigue semblent également influencer sur le volume des cellules nerveuses. Chez les Vertébrés, le sens de cette variation est encore discuté ; certains auteurs admettent une augmentation de volume, d'autres une diminution ; *Lugaro* croit que l'activité normale produit une augmentation, la fatigue une diminution. Cette question sera étudiée plus loin. Quoi qu'il en soit, les cellules nerveuses des Pulmonés gonflent pendant l'asphyxie par immersion ; on peut d'ailleurs vraisemblablement attribuer ce phénomène, ainsi que

celui de leur turgescence pendant l'activité estivale, à une hydratation des tissus.

A ces diverses causes de variation, il faut encore ajouter celles dues aux techniques employées. J'ai déjà signalé que certains fixateurs font paraître les cellules nerveuses ratatinées, dissociées, séparées les unes des autres par de grands espaces vides, tandis que d'autres les montrent accolées, pressées, et par conséquent plus grandes.

Peut-on trouver une raison quelconque de cette diversité du volume des cellules nerveuses? Plusieurs auteurs l'ont cherchée sans arriver à des résultats précis. **Vulpian** (1863) avait déjà remarqué que les éléments anatomiques augmentent de volume quand on descend la série animale, et de **Nabias** admet que les éléments nerveux les plus petits sont les plus différenciés. **Levi** (1897) croit à l'existence d'un rapport entre le volume des cellules nerveuses et le volume de l'animal. L'hypothèse de **Vulpian** est sans fondement certain car nous avons vu que chez les Mollusques pulmonés, par exemple, les cellules nerveuses ont des diamètres variant de 8 à 220 μ ¹. Contre l'opinion de **Levi**, **Pugnat** a fait remarquer que les cellules ganglionnaires spinales de certains petits Reptiles sont plus grosses que celles correspondantes de Mammifères de plus haute taille; on pourrait tout aussi bien observer qu'*Aplysia* et *Doris* ont des cellules beaucoup plus volumineuses qu'*Helix*, animal de taille peu différente. L'hypothèse de **Nabias** est difficile à vérifier; **Cajal** a d'ailleurs émis une théorie inverse, car pour lui les fonctions psychiques des cellules pyramidales sont d'autant plus nombreuses et plus actives que leurs prolongements (collatérales du cylindraxe, ramifications dendritiques) sont plus nombreuses, et selon lui le nombre des prolongements est en rapport direct avec le volume cellulaire. D'autres auteurs ont admis, par analogie avec la disposition des cellules nerveuses de la moelle, que les grosses cellules sont motrices; de **Nabias** fait observer que, chez les Pulmonés, les cellules des ganglions pédieux qui innervent la masse musculaire du pied sont cependant plus petites

1. Soit des volumes variant de 200 à 4 000 000 μ^3 environ.

que celles des ganglions viscéraux. **Pierret** (1878), remarquant que les cellules motrices de la moelle lombaire sont les plus volumineuses, en a conclu que le volume des cellules nerveuses est en rapport avec la longueur de leur cylindraxe; **Cavazzani** (1897, a cru vérifier expérimentalement l'exactitude de ce rapport en sectionnant un membre à une Grenouille et observant que les cellules ganglionnaires spinales du côté lésé deviennent plus petites que celles du côté sain; mais **Athias** fait observer que la diminution de volume observée par **Cavazzani** est due à un état pathologique et que l'opinion de **Pierret** est controuvée par ce fait que certaines cellules volumineuses ont un cylindraxe court. **De Nabias** avait déjà signalé que, chez *Aplysia*, les ganglions viscéraux, situés vers le milieu du corps, ont les cellules nerveuses les plus volumineuses, bien que leurs cylindraxes soient moins longs que ceux qui proviennent des centres cérébroïdes. En résumé, nous ne connaissons encore aucune relation exacte entre le volume des cellules nerveuses et leurs fonctions ou le degré de développement psychique de l'animal qui les possède, ni même entre le volume des cellules et les dimensions de leurs prolongements. L'hypothèse qui semble être la plus proche de la vérité est celle de **Cajal**, à savoir que les dimensions de la cellule nerveuse sont en rapport avec le diamètre de son cylindraxe et plus encore avec le nombre des rameaux collatéraux et terminaux qu'elle émet. Mais ce n'est là encore qu'une loi approchée, dont la vérification, même chez les Vertébrés, est rendue difficile par la longueur et la complexité des prolongements cellulaires que nous ne savons pas suivre le plus souvent jusqu'à leur terminaison.

Quoi qu'il en soit de la signification du volume cellulaire, peut-on établir une classification des cellules nerveuses d'après leur taille? Dans un ganglion d'*Helix*, on ne trouve pas des cellules de taille régulièrement croissante depuis 8 μ jusqu'à 220 μ , mais bien divers types de cellules dont la taille s'écarte peu d'une moyenne (Fig. V). **Bochenek** a ainsi pu distinguer, d'après leur volume, cinq groupes de cellules nerveuses chez *Helix pomatia* :

	Diamètre du noyau.
A. Cellules petites à noyau sphérique.	6 à 8 μ
B. Cellules moyennes { 1. à noyau petit et sphérique.	16 à 20 μ
{ 2. à noyau grand, ovoïde.	86 à 120 μ
C. Cellules grandes à noyau volumineux	
D. Cellules énormes à noyau irrégulier	150 à 200 μ

Bien que cette classification soit fort grossière, elle est encore la moins mauvaise et la plus commode de celles qu'on a pro-

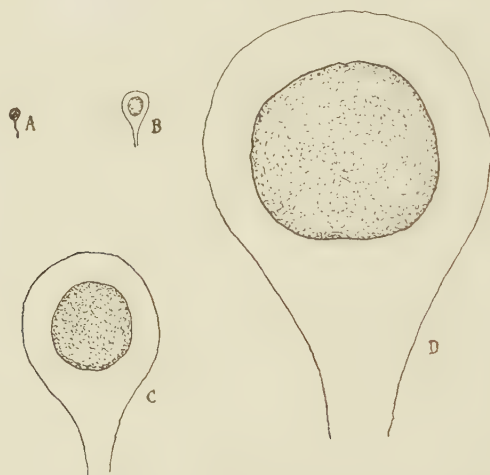


Fig. V. — Grandeur comparée des cellules nerveuses d'*Helix* : A, cellule petite; B, cellule moyenne; C, cellule grande; D, cellule énorme.

posées et nous l'adopterons, avec une légère modification; nous réunirons les cellules du type B 2 et celles du type C en un seul groupe. Il est bien entendu que cette division n'implique aucune hypothèse sur le rôle de ces cellules ou la destinée de leurs prolongements.

PROLONGEMENTS CELLULAIRES. — Nous ne nous sommes occupés jusqu'ici que de la partie nucléée de la cellule nerveuse, de ce qu'on appelle le corps cellulaire. Il nous faut maintenant examiner les prolongements de cette cellule car ils en sont un élément caractéristique.

Chez les Vertébrés, on distingue deux sortes de prolongements : le cylindraxe et les dendrites.

Le cylindraxe ou axone naît généralement du corps cellulaire; cependant, dans certains groupes déterminés de cellules, il part d'un prolongement dendritique. Son origine est facilement reconnaissable à un petit cône très régulier, assez effilé, dont le sommet présente un étranglement avant de se continuer avec le cylindraxe. Ce cône d'origine de l'axone est dépourvu de substance chromatophile et les fibrilles s'y dirigent toutes vers l'étranglement où elles deviennent difficiles à reconnaître. Au delà du cône d'origine, le cylindraxe devient un filament onduleux, régulier, à bords lisses. Dans certaines cellules des ganglions cérébro-spinaux, dans quelques autres, et surtout pendant la régénération des nerfs (Cajal, Nageotte, Marinesco, etc.), le cylindraxe, à son origine, décrit des courbes irrégulières et compliquées autour de la cellule dont il provient; cette disposition peut aller jusqu'à entourer la cellule d'un plexus de fibrilles, d'un véritable glomérule. Le cylindraxe est le plus souvent onduleux, sinueux, surtout dans la substance grise; il a alors un diamètre régulier ¹. Le cylindraxe est généralement lisse; cependant, par les méthodes de Golgi et d'Ehrlich, on y a signalé, surtout chez les animaux jeunes, des varicosités qui lui donnent un aspect moniliforme. Dans quelques cellules adultes, on a décrit également de petites dilatations aux points d'où partent des collatérales; Cajal a appelé fibres mousseuses celles qui ont cet aspect. Les cylindraxes des cellules nerveuses ont deux aspects très différents. Golgi, qui les a distingués, leur a donné les noms de types I et II. Les cellules nerveuses du type I, appelées encore du type de Deiters ou à axone long, ont un cylindraxe long se continuant jusque dans la substance blanche et même dans les racines spinales ou crâniennes; à une certaine distance de leur origine, ces axones se recouvrent d'une gaine de myéline, sauf dans le système sympathique; il en part généralement quelques collatérales qui se détachent à angle droit. Les cellules du type II, dit type de Golgi, à axone court, ont un cylindraxe qui se termine dans la substance blanche; certains de ces axones se ramifient dès leur sortie du corps cellulaire, d'autres

1. Sauf peut-être ceux de certaines cellules, qui, d'après quelques auteurs, grossissent en s'éloignant (?).

plus loin ; ils ne sont jamais recouverts de myéline. La question de savoir s'il existe des cellules nerveuses à plusieurs cylindraxes et d'autres sans axone n'est plus guère discutée. Les cylindraxes se terminent de manières variées. Nous ne nous occuperons pas des terminaisons dans les organes périphériques. Dans les centres nerveux, la terminaison des cylindraxes est encore mal connue et beaucoup d'auteurs la conçoivent d'après l'idée qu'ils se font de la structure des conducteurs nerveux. Réservant les considérations théoriques pour la troisième partie de ce travail, nous signalerons ici les seuls faits d'observation. A la surface des cellules nerveuses, on observe souvent des fibrilles qui se terminent par un renflement en bouton. Outre ce mode de terminaison le plus simple, on en peut voir d'autres : autour de certaines cellules, le cylindraxe se contourne irrégulièrement, se ramifie et forme une arborisation dont les fibres se terminent par un renflement en bouton ou se continuent plus loin. Suivant la forme de ces arborisations, on les a appelées nids périculaires, calices, corbeilles, etc. Les collatérales se terminent de même. Les cylindraxes myélinisés perdent toujours leur gaine de myéline avant de se terminer.

Les prolongements protoplasmiques ou dendrites diffèrent du cylindraxe par plusieurs caractères. Ils naissent directement de la cellule nerveuse par une base élargie, irrégulière, qui diminue peu à peu de diamètre et se continue insensiblement avec les dendrites dont ne la sépare aucun étranglement ; de plus, ces prolongements cellulaires contiennent souvent de la substance chromatophile, et montrent à leur surface des boutons terminaux d'Auerbach. Enfin, les prolongements protoplasmiques ne sont ni lisses ni de diamètre régulier ; ils sont généralement, à leur sortie du corps cellulaire, plus gros que l'axone, mais leur diamètre diminue peu à peu plus ou moins régulièrement. Leur surface, quand on l'examine par les méthodes de Golgi et d'Ehrlich, se montre recouverte de petites expansions : épines et varicosités, sur la nature et la signification desquelles ont beaucoup discuté.

Les épines ou appendices piriformes s'observent sur les dendrites de presque toutes les cellules nerveuses ; elles sont plus ou moins épaisses, droites ou recourbées, parfois bifur-

quées; le plus souvent, elles sont perpendiculaires à la surface du dendrite et se terminent par un renflement en bouton. Les gros prolongements protoplasmiques n'en ont souvent pas; d'ailleurs leur nombre varie avec les espèces cellulaires considérées. Quelle est la signification de ces épines? **Cajal**, qui les découvrit par la méthode de **Golgi**, puis par celle d'**Ehrlich**, les croit normales, ainsi que **Retzius**, **Van Gehuchten**, **Stefanowska**, **Soukhanoff**, etc.; par contre, **Kölliker** les attribue à des artifices de préparation, parce qu'on ne les voit pas sur les cellules dissociées, parce que leur nombre est variable et qu'on les retrouve sur des cellules non nerveuses et parfois sur le cylindraxe. **Levi** partage cette opinion parce qu'on ne les voit pas par les méthodes neurofibrillaires¹. Beaucoup d'auteurs les ont vues disparaître dans divers états physiologiques et pathologiques. **Bethe** les croit dues à un réseau péricellulaire de nature nerveuse, qu'il appelle réseau externe de **Golgi**, et dont il sera question plus loin.

Les varicosités sont des dilatations arrondies ou allongées, plus ou moins régulières, qui donnent parfois aux dendrites un aspect perlé ou moniliforme. On peut les mettre en évidence par la méthode de **Golgi** ou par celle d'**Ehrlich**; elles sont généralement plus nombreuses quand on emploie cette dernière méthode. Elles sont plus fréquentes chez les embryons et les nouveaux-nés que chez les adultes. Leur nombre augmente également quand la fixation a lieu quelque temps après la mort, et aussi dans certains états pathologiques où leur abondance coïncide avec une disparition plus ou moins complète des épines. Les auteurs ne sont d'accord ni sur la réalité de ces formations ni sur les causes de leur production. **Dogiel**, qui les vit un des premiers dans les cellules de la rétine, les considère comme normales; **Renaut** partage son opinion. **Kölliker** nie leur existence; **Weil** et **Franck**, **Iwanoff**, **Reusz** les croient dues à des défauts

1. Dernièrement **Curreri** (1908) les a considérées comme des fibres collatérales des dendrites en contact avec le réseau diffus de **Golgi**, avec lequel elles forment l'*intreccio nervoso diffuso*. **Vigier** (1908) a imprégné avec une grande netteté, par la méthode de **Golgi**, les épines des prolongements des cellules périoptiques des Diptères et les considère comme des organes collecteurs de l'influx nerveux.

de fixation. **Lenhossék**, chez les embryons humains, les croit d'autant plus fréquentes que les embryons sont plus jeunes, tandis que **Cajal** y voit un phénomène d'altération *post-mortem* se produisant environ une heure après la mort, cette dégénérescence variqueuse étant plus rapide chez les embryons et pouvant se produire également pendant la vie, dans certains états pathologiques. Divers auteurs ont signalé la fréquence des varicosités dans divers états pathologiques expérimentaux. Beaucoup d'entre eux admettent qu'il s'agit là d'une rétraction de la cellule : **Mathias Duval**, **Manouélian** y trouvent un argument pour leur théorie de l'amœboïsme nerveux ; **Demoor** pour celle de la plasticité des neurones ; **Stefanowska** fait jouer à ces varicosités un grand rôle dans les associations des neurones et les croit dues à un état de repos profond des cellules nerveuses. **Bethe**, par sa méthode, et **Athias**, par la méthode de **Cajal**, ont décrit, le premier dans les cellules du Chien adulte, le second dans quelques rares cellules un aspect paraissant comparable aux varicosités des dendrites. J'ai également observé ces formations (1907) dans les dendrites des cellules pyramidales de l'écorce cérébrale de certains Chiens adultes, traitée par la méthode de **Bielschowsky**. Ces varicosités semblent similaires à celles que montre la méthode de **Golgi** : elles siègent dans les dendrites, à une distance variable du corps cellulaire ; elles sont tantôt isolées, tantôt placées assez irrégulièrement en chapelet ; leur forme est sphérique ou ellipsoïde ; leur aspect, celui de vacuoles claires entourées d'une mince couche de protoplasma où passent les neurofibrilles ; celles-ci, rejetées contre la surface externe du dendrite, sont dissociées : elles s'écartent les unes des autres en cet endroit pour se réunir aux deux extrémités de la vacuole en faisceau compact. **Lenhossék** et **Cajal** ont décrit les varicosités comme étant formées par des accumulations de substance chromatophile dans les dendrites ; la méthode de **Bielschowsky** y montre constamment une vacuole à contenu clair et homogène ; je n'ai pu les retrouver par la méthode de **Nissl**. Il est difficile de savoir s'il s'agit là d'une structure réelle ou d'un artifice de préparation ; cependant le fait que trois méthodes distinctes ont montré ces varicosités est en faveur de leur existence réelle. Si ces varico-

sités, ces *vacuoles dendritiques* existent, il ne semble pas qu'elles soient constantes, car, dans les coupes où on les rencontre, on trouve des dendrites lisses entremêlés à des dendrites variqueux. Il ne semble pas qu'elles soient dues à une altération *post mortem*; certains cerveaux de Chiens fixés trois heures après la mort n'en montrent aucune; d'autres, fixés immédiatement, en présentent parfois de nombreuses. Elles ne sont pas normales, car des Chiens sains n'en montrent pas. Cet aspect est-il dû à un état physiologique ou pathologique déterminé? Je n'en sais rien, n'ayant expérimenté que sur des Chiens fortement insomniaques chez lesquels je les ai constamment observées. Quoi qu'il en soit, je ne puis croire que la vacuolisation des dendrites amène la rétraction de la cellule nerveuse; les varicosités montrent une dissociation du faisceau neurofibrillaire sans épaissement ni pelotonnement, et les ramifications des dendrites ne paraissent pas étirées vers le corps cellulaire quand des varicosités sont interposées entre eux. Les prolongements protoplasmiques sont le plus souvent ramifiés, parfois divisés dichotomiquement.

Cajal divise les cellules nerveuses multipolaires en quatre classes d'après l'aspect de leurs dendrites : 1° les cellules étoilées; 2° les cellules à panache dendritique; 3° les cellules arboriformes ou à panache opposito-polaire; 4° les cellules à arborisations monopolaires. La terminaison des prolongements protoplasmiques est encore mal connue; certains auteurs ont décrit des terminaisons sur la paroi des vaisseaux ou sur les filaments névrogliaux : Golgi avait basé sur ce fait sa théorie que les prolongements protoplasmiques ne sont pas conducteurs, mais jouent simplement un rôle nutritif; on admet généralement aujourd'hui qu'ils s'articulent ou se continuent avec les prolongements d'autres cellules nerveuses.

Chez les Invertébrés, comme nous l'avons vu, la plupart des cellules nerveuses n'ont qu'un seul prolongement. Ce prolongement est-il comparable aux dendrites ou aux cylindraxes des Vertébrés? Cette question est intéressante, car beaucoup d'auteurs accordent aux dendrites et au cylindraxe des fonctions différentes et c'est cette considération qui nous a amené à décrire si longuement les prolongements des cellules nerveuses.

des Vertébrés. Cette question des prolongements cellulaires des Invertébrés est intimement liée à une autre, celle de la structure de la substance ponctuée de **Leydig** : nous les examinerons ensemble.

Chez les Gastéropodes, qui nous intéressent spécialement ici, le prolongement de la cellule nerveuse, prolongement principal, cylindraxe, *Stammfortsatz*, a des caractères des axones et des dendrites des Vertébrés ; il naît directement du corps cellulaire. L'opinion que le prolongement cellulaire naît du noyau, soutenue par **Buchholtz**, **Solbrig**, **H. Schultze**, **B. Haller**, est complètement abandonnée. La cellule s'allonge généralement vers le neuropile du ganglion¹ et s'amincit progressivement ; elle se continue avec le prolongement sans aucun rétrécissement ni limite nette du cône d'origine ; ces caractères sont ceux des dendrites ; cependant la zone d'origine du prolongement ne contient pas de substance chromatophile, ce qui la rapproche de la zone d'origine du cylindraxe des Vertébrés. Le prolongement ne présente jamais à sa naissance d'ondulations comme celles qu'on observe dans les ganglions spinaux des Vertébrés. Son épaisseur est variable : **de Nabias** admet qu'elle est en rapport avec l'épaisseur du cytoplasma qui lui donne naissance ; ce rapport est exact dans la plupart des cas. Pour le cylindraxe des Vertébrés, **Athias** a émis le même avis ; **Schwalbe** et **Lenhossék** croient la grosseur du cylindraxe proportionnelle à sa longueur, mais **Van Gehuchten** et **Cajal** ont montré que ce rapport est inexact pour certaines cellules nerveuses.

L'aspect du prolongement des cellules nerveuses des Pulmonés est plus voisin de celui des dendrites que de celui de l'axone ; il ne se continue jamais avec une fibre myélinisée. **Rohde** admet que sa substance se continue avec celle du tissu interstitiel ; **Holmgren** la voit déchiquetée par des filaments névrogliaux qui y pénètrent. **Havet**, par la méthode de **Golgi**, a vu la surface du prolongement couverte d'appendices piriformes, et un état moniliforme, après action du chloroforme, de l'éther, de la

1. Très rarement chez les Mollusques, fréquemment chez les Arthropodes, le cylindraxe naît latéralement et longe le corps cellulaire en décrivant un arc avant de se diriger vers le neuropile.

morphine, de la strychnine, du chloral; cet état moniliforme s'exagère deux à trois heures après la mort. **Havet** a observé le même aspect chez des Annélides et des Crustacés. J'ai déjà dit que la méthode de **Golgi** ne m'avait pas donné de bons résultats; cependant, elle m'a montré dans la substance ponctuée, des fibres variqueuses, mais je les crois dues à une fixation imparfaite et à une coagulation irrégulière de la substance des prolongements. Par les méthodes ordinaires, je ne les ai pas retrouvées; dans certains cas pathologiques, j'ai vu très rarement les prolongements vacuolisés et plus souvent leurs bords déchiquetés, échancrés par des filaments névrogliaux comme l'a observé **Holmgren**; nous reprendrons cette étude plus loin. Le plus souvent, le prolongement nerveux est lisse, nu, simplement entouré par un plexus ou un réseau névroglial.

La question de l'individualité du prolongement des cellules nerveuses des Invertébrés¹ a donné lieu à de nombreuses opinions discordantes. La difficulté de suivre les prolongements cellulaires dans le neuropile fait qu'on y a décrit les trajets et les connexions les plus variés. D'après la plupart des auteurs, le prolongement nerveux peut : 1° se diviser entièrement dans la substance centrale du ganglion; 2° se continuer dans un nerf, une commissure ou un connectif, tout en envoyant au neuropile quelques collatérales; 3° se rendre directement dans un nerf sans se ramifier. On a donné aux collatérales les noms de prolongements accessoires, *Nebenfortsätze*. Chez les Gastéropodes, de **Nabias** a montré que les prolongements se divisent à des distances variables de leur cellule d'origine; parfois cette division a lieu au niveau du corps cellulaire, donnant à la cellule un aspect en chapeau de gendarme; lorsque le prolongement se divise, une des branches se rend souvent directement dans un nerf, l'autre se subdivisant dans la substance centrale

1. Il n'y a pas lieu de se demander, pour les Invertébrés, si le prolongement est formé de cellules juxtaposées, comme certains auteurs l'ont admis pour les Vertébrés; en effet, on ne trouve aucune cellule nerveuse dans les nerfs périphériques, et les fibres nerveuses ne peuvent donc provenir que du ganglion soit des cellules nerveuses directement, soit du réseau du neuropile.

Il reste donc à savoir si les nerfs des Vertébrés ont une constitution différente de celle des nerfs d'Invertébrés. Nous examinerons cette question plus loin, à propos des théories sur la structure du système nerveux.

du ganglion; certains prolongements n'émettent aucune ramification jusqu'à leur terminaison. Havet décrit également des prolongements divisés en deux branches dont l'une va dans un nerf, l'autre dans la substance ponctuée, et d'autres prolongements non divisés, ne donnant que quelques collatérales. Veratti distingue deux sortes de cellules, les unes à prolongement gardant son individualité et sortant du ganglion, à collatérales nombreuses et très fines, les autres à prolongement se ramifiant dans la substance ponctuée. Il semble bien qu'on pourrait classer à ce point de vue les cellules nerveuses des Gastéropodes, et probablement celles de beaucoup d'autres Invertébrés, en deux groupes : cellules d'association, et cellules sensibles et motrices; les cellules d'association se ramifient dans la substance : a) du ganglion d'origine, b) d'un autre ganglion, c) du ganglion d'origine et d'un autre ganglion; les cellules sensibles et motrices ont un prolongement qui se continue dans un nerf : a) sans émettre de prolongements accessoires dans leur ganglion d'origine, b) en en émettant. Mais cette classification ne s'appliquerait qu'aux prolongements et nullement aux corps cellulaires qui ne semblent pas différer d'aspect suivant la destination des prolongements.

Nous examinerons successivement le mode de division des prolongements et leurs terminaisons. Pour beaucoup de cellules, le prolongement principal se divise en deux à son arrivée dans le neuropile, les deux branches de division sont égales ou inégales; de Nabias, qui en a mesuré, donne, pour une cellule de 220 μ de diamètre, un prolongement de 40 μ qui se divise en deux autres de 28 et 12 μ . La division a lieu en T ou plus souvent en Y. Fréquemment une cellule névroglique est logée entre les deux branches de division. Les deux prolongements nés du prolongement principal ont toujours les mêmes caractères et le même aspect. Cette observation est de grande importance; en effet, tandis que Waldeyer considère tous les prolongements des cellules unipolaires des Invertébrés comme analogues au cylindraxe des Vertébrés, Retzius, Lenhossék, Cajal admettent que le prolongement principal seul a la valeur d'un axone, les prolongements accessoires ayant le rôle de dendrites (d'où le

nom de cylindrodendrites, créé par Lenhossék, par opposition aux cytodendrites des Vertébrés).

Comment se terminent les prolongements nerveux¹? Les anciens auteurs admettaient que les prolongements des cellules se réunissent et s'anastomosent dans la substance centrale du ganglion, dans le neuropile, et que de ce réseau partent les nerfs périphériques². Puis, quand fut créée la théorie du neurone, on reconnut que les prolongements qui se ramifient dans le neuropile y conservent leur individualité et y forment non un réseau mais un plexus. Les travaux d'Apathy, puis de Bethe sur les Invertébrés ont soulevé à nouveau ce problème qu'on croyait résolu. Apathy, par une méthode originale, montra que, chez la Sangsue, on voit un réseau se continuant avec les prolongements des cellules ganglionnaires sensibles et motrices, avec les cellules nerveuses formatrices de fibrilles qu'il distingue des premières et avec les nerfs. Bethe, par une autre méthode, arriva à des conclusions voisines de celles d'Apathy, mais beaucoup plus théoriques : de recherches faites sur divers groupes zoologiques, il supposa que le réseau existe mais varie de situation suivant les animaux examinés; chez les Cœlentérés, le réseau est endocellulaire; chez les Vers, il y a deux réseaux : l'un endocellulaire, l'autre extracellulaire; chez les Crustacés, le réseau extracellulaire est le plus développé; chez les Vertébrés enfin, le réseau endocellulaire a complètement disparu et le réseau extracellulaire seul existe. Cajal, par une autre méthode, a repris les recherches d'Apathy sur le même animal, la Sangsue, et soutient à nouveau l'absence d'anastomoses entre prolongements de cellules différentes et n'admet que l'existence d'un plexus.

De mes recherches personnelles, je ne puis arriver qu'aux résultats suivants :

1° Il n'y a jamais d'anastomoses entre les corps cellulaires (*Verbindungfortsätze*) des cellules nerveuses des Mollusques, les prolongements, gros ou petits, qu'on a décrits comme reliant les cellules sont artificiels.

1. Nous ne nous occuperons pas ici des terminaisons périphériques, dans la peau, les muscles ou les organes.

2. Cf. la thèse de de Nabias où ces opinions sont exposées et discutées.

2° Il n'existe autour des cellules nerveuses de Gastéropodes ni boutons terminaux ni nids péricellulaires.

3° Les relations entre cellules nerveuses se font donc plus loin que le corps cellulaire.

4° On voit dans le neuropile : des ramifications des cellules du ganglion; des ramifications des prolongements arrivant par les commissures, connectifs ou nerfs; des prolongements cellulaires le traversant en conservant leur individualité et se continuant dans les nerfs, commissures ou connectifs.

5° Je ne puis rien préjuger de la terminaison ou des anastomoses des fines ramifications, n'ayant jamais observé aucun fait certain à cet égard.

Quoi qu'il en soit des rapports intraganglionnaires des cellules nerveuses des Gastéropodes, il ressort de l'étude des prolongements nerveux que ceux-ci ne peuvent être identifiés ni aux dendrites ni à l'axone des cellules nerveuses des Vertébrés, leurs caractères étant intermédiaires à ceux de ces deux sortes de prolongements. Peut-être la différenciation des prolongements des cellules nerveuses des Vertébrés est-elle un perfectionnement phylogénétique du prolongement nerveux des Invertébrés?

Le prolongement des cellules nerveuses des Invertébrés doit en tous cas être cellulipète et cellulifuge. De NABIAS avait déjà justement dit : « Le sens suivant lequel se fait la conduction nerveuse ne tient pas à la nature des prolongements qui sont fondamentalement identiques; elle est sous la dépendance de la situation de la cellule et de ses connexions ». Nous examinerons plus loin si l'on peut distinguer dans les prolongements des fibrilles cellulipètes et d'autres cellulifuges.

Résumé du chapitre I. — Les cellules nerveuses d'*Helix pomatia* et des autres Pulmonés ont un corps cellulaire de forme généralement sphérique ou ellipsoïdale et un prolongement qui se divise plus ou moins loin du corps cellulaire. Elles ont un volume très variable sans que celui-ci soit certainement en rapport avec leurs fonctions, leurs connexions, la taille ou le développement psychique de l'animal. Le prolongement du

corps cellulaire a des caractères de l'axone et des dendrites des Vertébrés sans être identique à l'un ni à l'autre. On a signalé à sa surface des épines et des varicosités. Il se ramifie souvent dans le neuropile, mais l'on ne connaît pas exactement son mode de terminaison.

II

LE NOYAU.

Je commencerai l'étude de la cellule nerveuse par la description du noyau. De cette façon, nous examinerons successivement, du centre à la périphérie : le noyau, le protoplasma, le revêtement cellulaire, la névroglie.

Le noyau est la partie, sinon la plus complexe, du moins la moins bien connue de la cellule nerveuse. Pendant longtemps, en effet, les observateurs, attirés par le grand nombre de structures que montrent dans le corps cellulaire des méthodes techniques spéciales et variées, ont délaissé plus ou moins complètement l'étude du noyau, et ce n'est que depuis peu d'années, après les travaux de **Levi** entre autres, que les auteurs ont, dans un nombre toujours croissant de recherches, étudié la constitution du noyau et ses variations physiologiques et pathologiques.

Nous examinerons successivement sa morphologie et sa structure.

Nombre. — La plupart des cellules nerveuses ne renferment qu'un seul noyau. Cependant, on a signalé exceptionnellement plusieurs noyaux (2, 3 et jusqu'à 4) dans diverses cellules nerveuses de Vertébrés, principalement dans les cellules sympathiques et ganglionnaires. Chez les Gastéropodes, les cellules nerveuses ont un seul noyau. De **Nabias**, puis **Mac Clure** ont signalé des cellules binucléées. De **Nabias** n'a vu qu'une fois cette disposition dans le premier ganglion commissural gauche de *Zonites algirus*; il la considère « comme une exception ou même comme une monstruosité ». **Mac Clure** a trouvé assez souvent des cellules binucléées dans les ganglions d'*Helix*; il en

dit : « I regarded these, however, as not in any way connected with ganglion cells, but rather with an increase of the neuroglia tissue and nuclei ». Chaque fois que j'ai observé de telles apparences, j'ai remarqué un défaut de fixation de la coupe et je considère donc cet aspect comme artificiel. J'ai déjà expliqué son mode de formation. Cependant, Rohde admet une fragmentation nucléaire amenant une multiplication des cellules nerveuses des Gastéropodes. Nous reviendrons bientôt sur cette question de la division des cellules nerveuses.

Forme. — Le noyau des cellules nerveuses est généralement sphérique ou légèrement ovoïde. Cependant, dans les cellules à couche protoplasmique très mince, il peut être polygonal à angles arrondis. Marinesco admet que la forme du noyau s'adapte à celle de la cellule et se développe dans le sens de la moindre résistance : il est oblong dans les cellules fusiformes, triangulaire curviligne dans les pyramidales.

Chez les Gastéropodes, de Nabias décrit un noyau arrondi ou elliptique; Mac Clure signale, en outre de la forme sphérique habituelle, des noyaux réniformes, invaginés du côté du cylindre. Schultze et Solbrig, qui les avaient déjà observés, les considéraient comme des artifices. Mac Clure les croit en rapport avec une division de la cellule. Quant au prolongement nucléaire (*Kernfortsatz*) décrit par Wagener, Owzjannikow, Schultze, Solbrig, Mac Clure ne l'a jamais observé; il le distingue de l'expansion nucléaire de Rohde, appelée improprement *Kernfortsatz*, qu'il suppose due à un défaut de fixation. Bochenek a observé dans les cellules nerveuses un noyau sphérique, sauf dans les cellules énormes où le noyau a des incisures profondes qui lui donnent un aspect quelque peu lobulé.

Ainsi, l'on a décrit chez les Gastéropodes des noyaux de formes très variées : arrondis, elliptiques, réniformes, en halètes, irréguliers, lobulés, déchiquetés. J'ai observé que dans les coupes bien fixées, la plupart des cellules nerveuses ont un noyau sphérique, régulier, nettement délimité; cet aspect normal est très constant dans les petites cellules, il devient de moins en moins fréquent dans les cellules de taille croissante.

Quand les pièces ont un défaut de fixation, les cellules énormes ont leur noyau très déformé; ces déformations diminuent avec la taille des cellules. Ces faits s'expliquent facilement par la difficulté de la pénétration du réactif à travers une masse qui peut atteindre 220 μ . Voyons les principaux aspects des noyaux ainsi déformés. Souvent, dans les cellules moyennes, le noyau a un aspect réniforme, la courbure concave du noyau étant tournée vers la zone d'origine du prolongement; cette disposition pourrait être physiologique, car on voit parfois une structure particulière du protoplasma dans la concavité; elle est plus fréquemment artificielle et due sans doute à ce fait que le fixateur pénétrant de la surface vers l'intérieur arrive plus vite¹ au contact du noyau dans la région distale de la cellule que dans la zone d'origine du prolongement, ou que le protoplasma, changeant de volume sous l'influence du fixateur, déforme inégalement le noyau. Avec un fixateur plus déformant, on observe alors une lobulation du noyau : le noyau devient en bissac ou présente des prolongements irréguliers; la comparaison avec d'autres pièces bien fixées permet d'éliminer toute idée de mouvements amœboïdes, d'amitose, de fragmentation ou d'émission de prolongement; avec un mauvais fixateur on observe souvent, surtout dans les grandes cellules, la présence, dans la cavité nucléaire arrondie, d'un noyau lobulé, souvent réniforme, comprimé par une énorme vacuole située vers le prolongement; cet aspect est évidemment dû à l'action du fixateur. Enfin dans les cellules énormes les fixateurs déformants déchirent, fragmentent la membrane nucléaire dans la région d'origine du prolongement et produisent un aspect déchiqueté du noyau et du protoplasma qui semblent s'être mélangés.

De ces observations, je crois qu'on peut conclure que le noyau des cellules nerveuses des Gastéropodes est normalement sphérique ou elliptique; les noyaux réniformes peuvent correspondre à un état physiologique particulier, ils sont plus souvent dus à un défaut de fixation. La lobulation du noyau que de Nabias a observée après l'action du chloroforme est due non à l'agent

1. Et probablement aussi moins modifié, ou tout au moins moins dilué.

anesthésique, mais au mauvais fixateur (alcool) qu'il a employé. L'émission de fragments nucléaires, signalée par Rohde, est due probablement à la même cause, et à une mauvaise interprétation des coupes. Les aspects en bissac ne sont pas dus à des amitoses finissantes. L'émission de particules nucléaires dans le protoplasma est souvent, sinon toujours, due à une déchirure artificielle de la membrane nucléaire.

C'est le moment de discuter la question de la multiplication des cellules nerveuses chez les animaux adultes, car la plupart des cas rapportés interprètent des déformations nucléaires. On a signalé dans les cellules nerveuses les trois modes de division cellulaire : bourgeonnement, amitose, karyokinèse.

Rohde a décrit le bourgeonnement des cellules nerveuses chez les Mollusques. Pour lui, les cellules adultes de Gastéropodes : *Doris*, *Pleurobranchus*, *Helix*, *Limax*, peuvent donner des cellules-filles : 1° par expulsion nucléolaire; 2° par bourgeonnement nucléaire; 3° par fragmentation nucléaire. Je ne m'arrêterai pas à ces singulières théories. J'ai examiné les cellules nerveuses de ces mêmes animaux et d'autres, soit dans leur état normal, soit après des lésions graves dues à des intoxications variées et jamais je n'ai rien observé de semblable ni même qui puisse justifier pareille interprétation. Rohde, en outre des idées préconçues qu'il a sur la structure de la cellule nerveuse, semble n'avoir été en présence que d'artifices de fixation.

Récemment, Perrin de la Touche et Maurice Dide (1901) ont décrit chez le Cobaye adulte des divisions amitotiques des cellules nerveuses par étranglement ou par fissuration après division du nucléole. Collin (1906), chez l'embryon de Poulet, où les divisions cellulaires seraient pourtant plus vraisemblables, a décrit une division du nucléole et une lobulation du noyau, mais n'allant pas jusqu'à la division. Ciaccio (1906) a décrit des divisions amitotiques des cellules nerveuses, un des noyaux-filles devenant définitif, les autres se désagrégeant. J'ai observé, chez des Chiens insomniaques, une multiplication des nucléoles des cellules corticales, sans qu'apparaisse aucune trace de division nucléaire ou de tendance à la division. Cette division amitotique de la cellule nerveuse serait d'ailleurs bien

difficile à distinguer des artifices de préparation, et la multiplication des nucléoles, aussi bien que la chromatolyse périnucléaire, si elles peuvent être considérées comme un retour vers l'état embryonnaire, n'impliquent nullement une préparation à la division.

Reste la question des cytodierèses des cellules nerveuses. **Caproso**, dans la moelle de la queue du Triton, **Levi**, **Tedeschi**, dans des cellules adultes, en ont observé; **Sano** (1901), de l'examen d'un cas de myélite aiguë blennorrhagique, conclut que les cellules binucléées sont peut-être dues à une réaction cellulaire ayant amené la division du noyau sans participation du protoplasma; **Marinesco**, qui a trouvé des cellules nerveuses binucléées chez des animaux sains, admet qu'il s'agit d'une karyokinèse non accompagnée de plasmodierèse; **Apolant** (1896) partage la même idée. Chez les Gastéropodes, je ne crois pas qu'on ait signalé de cytodierèses; cependant de **Nabias**, ayant observé, à la surface du noyau de certaines cellules, des bâtonnets, les considère comme la trace d'une mitose ancienne que la croissance de la cellule n'a pas complètement dérangée et qui indique que cette cellule est destinée à subir bientôt une nouvelle division. Je n'ai jamais observé pareille disposition, et l'on peut se demander s'il ne s'agit pas là de plis de la membrane nucléaire, comme ceux que **Levi** (1896) a déjà signalés.

Faut-il alors considérer, avec **Bizzozero**, les éléments nerveux comme perpétuels? Nous examinerons cette question plus loin.

Volume. — Le noyau des cellules nerveuses peut avoir une taille très variable. Ses dimensions sont généralement plus petites chez les Mammifères que chez les Vertébrés inférieurs. Chez les Invertébrés, le volume des noyaux est aussi variable que celui des cellules nerveuses; c'est chez les Mollusques qu'on a mesuré les plus gros.

De **Nabias** donne les mesures suivantes pour diverses cellules nerveuses d'*Helix aspersa* :

	Diamètre cellulaire. Diamètre du noyau.	
Cellule géante des ganglions viscéraux .	220 μ	140 μ
Cellules voisines des mêmes ganglions. .	72 μ	45 μ
Cellule géante des ganglions pédieux. .	172 μ	112 μ
Cellules moyennes des mêmes ganglions.	48 μ	28 μ
Cellules petites, chromatiques, du type II.	8 μ	6 μ

Dans une cellule géante des ganglions viscéraux d'*Aplysia leporina* de 500 μ de diamètre, de **Nabias** a mesuré un noyau de 320 μ . De ces mesures, il conclut que le rapport du diamètre cellulaire au diamètre nucléaire est environ 1,5¹. **Mac Clure** signale, d'après **H. Schultze**, une cellule nerveuse de 320 μ à noyau de 260 μ ; il admet qu'il y a un certain rapport entre la taille du noyau et celle de la cellule. **Bochenek** donne les dimensions suivantes des noyaux chez *Helix pomatia* :

A. Cellules petites	6 à 8 μ
B. Cellules moyennes.	16 à 20 μ
C. Cellules grandes.	86 à 120 μ
D. Cellules énormes	150 à 200 μ

Comme le volume cellulaire, le volume nucléaire varie avec l'espèce animale, les ganglions, l'état physiologique, les procédés de fixation.

Les variations physiologiques et pathologiques du volume du noyau sont généralement liées à des modifications structurales que nous étudierons plus loin. **Lugaro** a établi que le noyau grossit pendant l'activité cellulaire, diminue pendant la fatigue. Chez des Chiens fortement insomniaques j'ai observé une diminution du volume nucléaire plus grande que celle du volume cellulaire; chez divers Gastéropodes marins intoxiqués, j'ai souvent vu une diminution considérable du volume nucléaire, beaucoup plus grande que celle de la cellule. C'est même vraisemblablement à cette inégalité de rétraction que sont dus les espaces vides qu'on rencontre entre le noyau et le corps cellulaire, que l'agent rétracteur soit physiologique ou un fixateur. Chez *Helix*, pendant l'asphyxie par immersion, le noyau se dilate moins que le corps cellulaire.

1. Soit un rapport de 3,375 entre les volumes.

Je ne reviendrai pas ici sur l'action des fixateurs, que j'ai déjà décrite.

Donc, le volume du noyau est en rapport avec le volume de la cellule; ce rapport peut légèrement varier, suivant l'état physiologique, le volume du noyau semblant moins constant que le volume cellulaire (peut-être à cause de l'abondance des liquides dans le noyau).

Situation. — Le noyau occupe généralement une situation centrale dans la cellule; il est partout entouré d'une couche égale de protoplasma sauf dans la région d'origine du cylindraxe où la couche protoplasmique est plus épaisse. Cependant dans certaines conditions physiologiques ou pathologiques, sous certaines influences mal connues, il peut se déplacer et se rapprocher de la surface cellulaire; de central qu'il était, il devient excentrique. Divers auteurs ont signalé ce fait chez les Vertébrés. Je l'ai décrit (1907) chez des Chiens insomniaques et j'en reparlerai plus loin à propos du réseau neurofibrillaire. Chez les Pulmonés, ce déplacement est beaucoup plus rare et je ne l'ai guère vu que dans les stades ultimes de l'asphyxie par immersion.

Structure. — Les cytologistes ont décrit dans le noyau de la plupart des espèces cellulaires différentes structures et différentes substances : la membrane formée d'amphipyrénine, le suc nucléaire, le réseau de linine, les grains de chromatine, les nucléoles formés de pyrénine, sans compter divers autres corps et des cristalloïdes qu'on observe plus rarement. Toutes ces formations ont été décrites dans le noyau des cellules nerveuses. Nous les examinerons successivement. Mais, auparavant, je dirai quelques mots de l'aspect du noyau des cellules examinées à l'état frais.

Quand on dissocie les cellules d'un ganglion de Pulmoné dans la lymphe ou dans le mucus de l'animal, on distingue le noyau du cytoplasma, mais chacun d'eux apparaît homogène, sans structure. Parfois, les nucléoles sont visibles également. Cela ne veut pas forcément dire qu'aucune structure n'existe réelle-

ment, comme l'ont prétendu autrefois **Auerbach** et quelques autres auteurs, mais aussi bien que les structures existantes ont des indices de réfraction très voisins les uns des autres.

L'ultramicroscope, appliqué à l'examen des cellules nerveuses de Pulmonés, ne fournit pas plus de renseignements que l'observation directe. Les cellules dissociées dans la lymphe de l'animal y apparaissent faiblement lumineuses avec un noyau beaucoup plus éclairé mais homogène.

L'emploi des colorants vitaux : bleu de méthylène, Neutral-roth, l'examen dans l'eau pure ne montrent guère en plus que les gros nucléoles. Il faut donc avoir recours aux fixateurs et aux colorants pour connaître la structure du noyau. D'ailleurs, l'aspect du noyau varie peu avec les méthodes employées et ne présente pas les difficultés d'interprétation que nous rencontrons au sujet du cytoplasma.

a) *Membrane nucléaire.* — Toutes les cellules nerveuses ont, je crois, une membrane nucléaire facilement visible. Celles des Pulmonés en ont une qui a déjà été décrite plusieurs fois. De **Nabias** la signale, **Pflücke** (1895) la décrit comme étant formée de corps chromophiles triangulaires à base tournée vers le noyau unis entre eux par des filaments partant des angles basilaires; **Mac Clure** en dit : « The nuclear membrane is exceedingly thin, or apparently lacking in certain cells, but in properly preserved material, I have always found the chromatin contained within the confines of the nucleus, and not extending into the cell body ». **Bochenek** indique qu'elle est plus épaisse dans les petites cellules que dans les grandes.

On observe en effet la membrane nucléaire dans toutes les cellules nerveuses de Pulmonés. Elle entoure complètement le noyau. Cependant, les cellules énormes en manquent parfois du côté du prolongement; dans cette région de la cellule on voit alors le cytoplasma déchiqueté mêlé à la substance nucléaire et aux grains de chromatine. Je ne crois pas cependant cet aspect réel car il n'existe pas sur les pièces bien fixées; je le croirais volontiers dû à une pénétration brutale d'un fixateur mal approprié qui produit de violents courants osmotiques détruisant la

membrane entre deux substances inégalement résistantes, le cytoplasma et le karyoplasma. Toujours dans les petites cellules, généralement dans les grandes et les énormes, la membrane nucléaire est continue, homogène, lisse. Elle se colore vivement par l'éosine; l'hématoxyline lui donne une teinte grise, les couleurs basiques d'aniline ne la colorent pas¹. Ces caractères la rendent comparable à l'amphipyrenine de **Zacharias**. Quelle est sa nature? La réponse à cette question serait très intéressante, car elle fournirait un renseignement précis au problème des échanges entre le noyau et le cytoplasma. Les auteurs qui ont étudié les cellules nerveuses ne s'en sont guère occupés, par contre les cytologistes ont longuement discuté cette question. **Pfitzner**, **Retzius**, **Brass**, **Strasburger**, etc. ont nié son existence, **Heuser** admet qu'elle est poreuse, **Van Beneden** qu'elle est perforée, **Carnoy** qu'elle est réticulée, **C. Schneider** qu'elle est fibrillaire, etc., sans compter les auteurs qui admettent qu'elle est double et **Pfitzner** qui la décrit quadruple.

La conception de la nature de la membrane nucléaire est nécessairement liée à celle des échanges intracellulaires. Y a-t-il passage d'éléments figurés du noyau au cytoplasma et du cytoplasma au noyau? La question est difficile à trancher. Je ne parlerai ici que des cellules nerveuses, pour lesquelles l'accord est loin d'exister entre les divers auteurs. Sans revenir sur l'interprétation de **Rohde**, qui admet que le nucléole sort du noyau pour former le noyau des cellules-filles, il faut citer une observation de **Galeotti** (1897) qui a décrit dans les cellules nerveuses de la voûte du diencephale de quelques Vertébrés la sortie de pigment hors du noyau. **Rohde**, **Hataï** (1904) ont décrit la sortie d'un nucléole basophile. Récemment **J. G. Lache** (1905) a signalé la pénétration de substance chromatophile dans le noyau, par diffusion il est vrai, mais il ajoute : « La membrane nucléaire, malgré son exiguïté, a pourtant ses altérations, elle a ses amincissements suivis ou non de disparitions, comme aussi ses dilacérations ». Il rappelle au sujet de ces transports que **Scott** a soutenu l'opinion que la substance chromatophile provient de l'émigration de

1. C'est par suite d'une erreur due à la difficulté de l'observation que j'avais précédemment décrit (1906) la membrane nucléaire comme basophile.

la nucléine du noyau. En 1906, Collin a soutenu la même opinion que Scott de l'origine nucléaire probable de la substance chromatophile du cytoplasma et s'est demandé s'il ne faut pas interpréter de cette manière les observations de Lache. Par contre Levi (1898), qui a fait une étude très complète du noyau des cellules nerveuses, décrit la membrane comme acidophile, uniforme, sans rapports intimes avec le contenu nucléaire. Je décrirai minutieusement ce que j'ai observé chez les Pulmonés, avant de discuter la nature possible de la membrane nucléaire. Chez *Helix pomatia*, qu'on peut prendre comme type, la membrane nucléaire est parfaitement visible. Quand on colore la cellule par la safranine et le vert lumière, elle prend une teinte verte comme le cytoplasma. Dans le noyau, près d'elle, presque à son contact, sont des grains de chromatine, plus nombreux et plus rapprochés que dans le reste du noyau, mais semblables aux autres.

Quand le réseau nucléaire est visible, il réunit ces grains à la membrane sur laquelle ses filaments se terminent ou à laquelle ils se soudent. Dans le cytoplasma, le réseau spongioplasmique est également plus dense autour de la membrane nucléaire que partout ailleurs. Dans les cellules rétractées, pendant l'hibernation par exemple, il ne devient distinct que par l'emploi de colorations différentielles (bleu de méthylène-éosine), qui colorent la membrane en rose, la substance chromatophile du réseau spongioplasmique en bleu. Bien que la région entourant des deux côtés la membrane nucléaire soit très dense et difficile à analyser, je n'ai pas vu de correspondance entre les grains de chromatine du noyau et ceux de substance chromatophile du cytoplasma, ni entre les réseaux nucléaire et cytoplasmique; je n'ai pas observé d'épaississements de la membrane, ni de portions colorables par les anilines basiques; je ne saurais donc affirmer le passage de substance colorable du noyau dans le cytoplasma ou inversement. Quant aux sorties de particules, de nucléoles par exemple, je n'en ai jamais vues quand la membrane nucléaire est intacte. Cependant, chez un individu de *Bulla hydatis* resté trente six heures dans un cristalliseur, un grand nombre de nucléoles étaient très excentriques et même quelques-

uns dans le cytoplasma, mais un examen attentif montrait de faibles déchirures de la membrane nucléaire. Je crois donc que la sortie de particules dans le cytoplasma est le plus souvent un artifice dû à ce que le nucléole, plus consistant que le reste du contenu nucléaire (surtout après la fixation), est entraîné par le rasoir. Le fait qu'on a observé des nucléoles non toujours déplacés dans une même direction perpendiculaire au tranchant du rasoir n'est pas une preuve certaine de leur sortie réelle, le rasoir pouvant les entraîner parfois d'une cellule dans une autre.

Quelle est la nature de la membrane nucléaire? Je ne crois pas qu'on puisse la considérer comme une membrane résistante séparant fermement les substances nucléaires des cytoplasmiques; je ne crois pas qu'on puisse y décrire, dans les cellules nerveuses, des perforations ou des réseaux. D'autre part, sa constance dans les états les plus variés, chez les animaux les plus différents, ne permet pas de dire qu'elle est due à un simple phénomène de tension superficielle. Peut-être pourrait-on la comparer aux membranes semi-perméables à travers lesquelles dialysent des colloïdes, si nous connaissions mieux d'une part les propriétés de ces membranes et d'autre part l'état colloïdal des substances cellulaires. Quoi qu'il en soit, il est probable que cette membrane nucléaire ne laisse passer entre le cytoplasma et le noyau que des substances dissoutes et que les sorties de corps figurés, si elles sont réelles, ne peuvent être qu'exceptionnelles.

b) *Suc nucléaire*. — Enfermé dans la membrane nucléaire, baignant toutes les substances figurées intranucléaires, se trouve le suc nucléaire ou karyoplasma. Il apparaît homogène et non colorable. Sa composition est inconnue, il semble comparable au suc cellulaire ou hyaloplasma et paraît contenir comme lui diverses substances en dissolution parmi lesquelles des albuminoïdes. Il sert vraisemblablement de milieu d'échanges entre les substances du noyau et le cytoplasma. On a signalé que les vacuoles intranucléolaires s'y déversent. Dans certains cas pathologiques, il reste seul dans le noyau, la chromatine et même les nucléoles étant détruits. C'est là le phénomène d'homo-

généisation du noyau¹; **Marinesco**, qui l'a bien observé, admet que c'est une lésion importante de la cellule nerveuse; il le décrit et l'explique ainsi: « Un désordre nutritif grave qui décompose les éléments constitutifs du noyau; les substances toxiques qui inondent le cytoplasma pénètrent à travers la membrane nucléaire dans le karyoplasma, altèrent les propriétés nutritives de celui-ci et produisent des lésions morphologiques du réseau nucléaire, du nucléole et de la membrane nucléaire ». J'ai déjà décrit (1906) des altérations de ce genre dans les cellules nerveuses d'*Helix pomatia* pendant l'asphyxie par immersion: décolorabilité des grains de chromatine, disparition des nucléoles. Je ne saurais dire si l'hypothèse de **Marinesco** est exacte et s'applique à ces cas-là.

c) *Réseau nucléaire*. — On a décrit dans un grand nombre de noyaux un réseau de filaments achromatiques formant une sorte de charpente. **Schwarz** a donné à la substance de ce réseau le nom de linine. Mais divers auteurs ont décrit dans le noyau d'autres réseaux; **Pfitzner** un réseau de chromatine, **Carnoy** un réticulum plastinien, **Martin Heidenhain** un grossier réseau de chromatine, etc. Dans les cellules nerveuses des Vertébrés, tous les auteurs sont d'accord pour reconnaître au réseau nucléaire une nature acidophile, sauf **Heimann** qui le décrit comme basophile.

Chez les Pulmonés, le réseau de linine est difficilement visible. Seul **Bochenek** l'a signalé dans les petites et les moyennes cellules. Le réseau n'apparaît qu'après certaines fixations: Gilson, formol, Bouin, etc. Ce fait nous conduit à nous demander s'il est réel ou s'il est produit par la coagulation d'une substance contenue dans le suc nucléaire? Lorsqu'il est visible, il est faiblement colorable par l'éosine; il est donc acidophile comme celui des cellules nerveuses des Vertébrés. Il forme des mailles irrégulières qui relient les grains de chromatine placés aux points nodaux; il se termine à la membrane nucléaire à la

1. Ce phénomène ne doit pas être confondu avec celui que **Flemming** a décrit dans les cellules folliculaires sous le nom de chromatolyse. Ce nom a d'ailleurs servi depuis à désigner un autre phénomène qui a lieu dans le cytoplasma.

face interne de laquelle il s'applique, sans la traverser et se continuer avec le réseau spongioplasmique. Ses mailles sont plus petites et aplaties à la périphérie qu'au centre. Parfois, certaines d'entre elles sont disposées régulièrement autour d'un nucléole, contribuant ainsi à former un *Kernkörperchenkreis*. On a signalé dans les filaments et les points nodaux du réseau, chez certains Vertébrés, des corpuscules acidophiles ou basophiles. Je n'ai rien observé de semblable chez les Pulmonés. Chez ces animaux, le réseau s'arrête à la surface des grains et des nucléoles sans sembler prendre part à leur constitution.

d) *Chromatine*. — Nous arrivons ici à l'une des questions les plus étudiées de la cytologie générale, celle de la nature et de la structure de la chromatine nucléaire. Cette question capitale, à cause du rôle des chromosomes dans la division cellulaire et des théories nombreuses qui ont suivi son observation, a une importance moindre en cytologie nerveuse, puisque, nous l'avons vu, la cellule nerveuse ne se divise pas. Cependant, elle a été longuement étudiée par les neurologistes. Pour nous y reconnaître au milieu du grand nombre des travaux qu'elle a provoqués, nous examinerons successivement ce qu'on sait de la chromatine en général, puis dans les cellules nerveuses, et enfin dans celles des Pulmonés.

La substance la plus caractéristique du noyau est la nucléine ou chromatine (Hertwig). Elle est caractérisée par son affinité pour le carmin (Gerlach), l'hématoxyline, les anilines. « L'acide phosphorique joue un rôle important dans sa constitution. Divers faits tendent à prouver que la nucléine du noyau est la combinaison d'un corps albuminoïde avec un complexe atomique organique renfermant de l'acide phosphorique (Kossel). A ce complexe, on a donné le nom d'acide nucléinique (Mischer). » (O. Hertwig.)

On peut donc essayer de définir la nucléine par ses réactions chimiques ou par ses réactions colorantes. Les essais tentés dans ces deux voies n'ont pas encore donné de résultats définitifs.

Au point de vue chimique, Kossel a reconnu que les nucléines

d'origines diverses ont des constitutions différentes et **Mischer** a isolé dans les mêmes cellules plusieurs nucléines. Divers auteurs ont essayé l'analyse chimique de ces substances soit en opérant sur des extraits de tissus vivants, soit *in vivo*, sous le microscope, et l'on est même arrivé récemment à établir des formules approchées de ces différents corps.

Au point de vue des colorations, point de vue plus histologique, **Flemming**, en 1880, distingua dans le noyau diverses granulations : les points nodaux du réseau nucléaire ou pseudo-nucléoles et les nucléoles ; il donna le nom de chromatine à la substance colorable du noyau, sans définir sa constitution chimique, mais en la distinguant de la nucléine dont elle ne forme qu'une partie. Les recherches de **Zacharias** (1887) l'ont amené à distinguer dans le noyau un réseau de nucléine, un suc nucléaire formé de plastine et des nucléoles composés d'un mélange de plastine et d'albuminoïde. **Schwarz** (1887) distingue cinq substances : la linine et l'amphipyrénine dont nous avons déjà parlé, la paralinine ou suc nucléaire, la pyrénine qui forme les nucléoles vrais et la chromatine qui constitue les granulations colorables des filaments de linine. La richesse des cellules en chromatine varie avec diverses conditions physiologiques telle que l'âge, la nutrition, etc. Un grand nombre d'auteurs signalèrent des différences de colorabilité des différents noyaux, certains étant érythrophiles, d'autres cyanophiles, d'autres encore érythrophiles ou cyanophiles suivant leur état. **M. Heidenhain**, en 1892, admit qu'il existe dans le noyau, outre la chromatine, une substance granuleuse, la lanthanine, acidophile et non colorable par l'hématoxyline. En 1893, **Reinke** vit également dans les noyaux traités par le lysol des granulations qu'il considéra comme identiques à la lanthanine et qu'il nomma œdématine. Enfin, dans son dernier traité, **M. Heidenhain** admet dans le noyau, en proportions variables, deux chromatines, la basichromatine et l'oxychromatine (lanthanine). Il propose l'hypothèse suivante : Les nucléoalbumines du protoplasma nourrissent le noyau ; elles se transforment en nucléoprotéides qui deviennent l'oxychromatine puis la basichromatine d'une part, divers corps qui forment la substance nucléolaire d'autre part.

Quant à la distribution de la chromatine dans le noyau, elle est des plus variables; celle-ci peut avoir un aspect réticulé, rubané, granuleux ou être condensée en un granule (nucléole nucléinien).

Dans les cellules nerveuses des Vertébrés inférieurs, on a décrit aux points nodaux du réseau nucléaire des granulations acidophiles que **Levi** considère comme de la lanthanine, **Cajal** et **Lenhossék** comme de l'œdématine. **Levi** a également décrit, dans les mêmes cellules, des petits grains basophiles formés de chromatine. Outre ces granulations, les noyaux des cellules nerveuses contiennent tous de la chromatine, colorable par l'hématoxyline, les anilines, la safranine. **Levi**, qui en a fait une étude détaillée, distingue à ce sujet trois types de noyaux correspondant aux trois types de structure de la substance chromatophile du cytoplasma. Dans les cellules somatochromes (à substance chromatophile cytoplasmique abondante), la chromatine est concentrée dans un gros grain généralement central, appelé nucléole. Ce nucléole, le plus souvent unique et sphérique, a une taille proportionnelle au volume du noyau (**Lenhossék**, **Levi**); il présente fréquemment deux zones concentriques, l'externe plus colorable. **Cajal** et **Van Gehuchten** admettent qu'il est essentiellement basophile et formé de chromatine; **Levi** admet qu'il n'est pas exclusivement basophile, que sa partie centrale est acidophile et que seule la zone externe, formée de grains accolés, est basophile; il considère cette zone externe comme étrangère au nucléole et simplement adhérente; la partie centrale serait formée de pyrénine (substance nucléinique formée d'acide nucléique et d'histone), la périphérie de nucléine. **Scott**, **Ewing**, etc., ont également décrit deux zones dans le nucléole. **Bühler** admet que le nucléole est formé d'une substance différant à la fois de l'oxy- et de la basichromatine.

Dans les cellules karyochromes (pauvres en substance chromatophile), le nucléole est petit, la chromatine forme des granules variables de taille et de forme. Il semble qu'il y a un rapport inverse entre la quantité de chromatine condensée dans le nucléole et celle éparse dans le noyau.

Dans les cellules cytochromes enfin, la chromatine basophile forme un réseau à points nodaux granuleux.

Cajal admet les trois mêmes sortes de noyaux et croit qu'elles sont en rapport avec le volume du noyau et la différenciation du protoplasma. Il suppose que la concentration de la chromatine est un phénomène de vieillesse sexuelle aussi bien que ses modifications histo-chimiques consistant en une acidophilie limitée. Levi a combattu cette manière de voir et soutient l'existence de deux substances différentes. Enfin, récemment, Marinesco, Bruckner, Luzzato, Perrin de la Touche et Maurice Dide (1904) ont soutenu que le nucléole est amphophile, se colorant par les substances acidophiles et basophiles.

Le noyau des cellules nerveuses d'Invertébrés a été beaucoup moins étudié. Chez les Pulmonés, les quelques auteurs qui en parlent sont les suivants. De Nabias distingue deux sortes de noyaux, ceux des grandes et ceux des petites cellules. Ceux des grandes cellules, pauvres en chromatine, offrent, d'après lui, une disposition curieuse : « Dans les coupes transversales du noyau, la substance chromatique se présente sous forme de petits grains colorés en noir intense par l'hématoxyline. Ces grains ont été décrits comme des nucléoles de forme arrondie.... Ce sont en réalité de longs bâtonnets très grêles formant une sorte de barillet plus ou moins régulier dans l'épaisseur de la substance achromatique granuleuse.... Ils occupent la surface du noyau. » De Nabias croit que c'est là sans doute la trace d'une mitose ancienne que la croissance de la cellule n'a pas totalement dérangée. Il remarque que ce noyau diffère essentiellement, sous le rapport de la chromatine, de celui qu'on observe dans les cellules similaires des Arthropodes et des Vers, la chromatine n'y étant pas condensée en un nucléole distinct et bien défini. Dans les petites cellules, De Nabias décrit la chromatine, colorable intensément par l'hématoxyline, le carmin, sous forme de grains ou de petits fragments au nombre de 8 à 10 chez *Helix aspersa*; leur disposition semble rappeler parfois l'aspect que présentent certaines petites cellules en voie de division.

Chez *Helix pomatia*, Cajal distingue deux sortes de corpuscules, les uns, grands, au nombre de 3 à 7, colorables par la thionine et l'hématoxyline ferrique, sont des nucléoles chro-

matiques; les autres, petits, nombreux, épars, correspondent à l'œdématine de Reinke.

Mac Clure observe que la coloration au bleu de méthylène-éosine montre en bleu les nucléoles, en rose les grains de chromatine.

Bochenek décrit dans les petites cellules d'*Helix pomatia* un réseau chromatique sans nucléole, dans les cellules moyennes et grandes des blocs de chromatine et des nucléoles en nombre variable, plus grands que les grains chromatiques et plus colorables par les hématoxylines.

K. C. Schneider distingue également des grains et un ou plusieurs nucléoles.

Avant de décrire ce que j'ai observé relativement à la chromatine des cellules nerveuses des Pulmonés, je voudrais brièvement résumer les principales conclusions du long exposé qui précède.

La notion de chromatine n'est pas une notion claire et simple. On ne peut la définir chimiquement puisque sa composition est inconnue et qu'elle varie suivant les espèces animales, les espèces cellulaires et l'état physiologique des cellules. On ne la définit pas avec précision par les méthodes de coloration puisqu'il n'y a pas de couleur absolument élective de cette substance; et que sa colorabilité varie suivant les noyaux étudiés. Il est vraisemblable qu'il y a plusieurs espèces chimiques de chromatine, au sens étymologique du mot, c'est-à-dire au sens de substance nucléaire colorable, mais il ne faut pas oublier que les divers termes employés par les auteurs, chromatine, nucléine, oxychromatine, basichromatine, lanthanine, œdématine, pyrénine, etc., ne sont pas des espèces chimiques définies et qu'ils n'empêchent pas de désigner sous un même nom des substances différentes et sous des noms différents des variétés d'une même substance. On ne peut même songer à établir une notion morphologique de la chromatine, car elle se présente sous des aspects polymorphes. Cependant, on pourra approximativement distinguer les nucléoles de la chromatine par leur taille différente, en sachant bien que cette distinction est tout arbitraire et souvent inexacte, le nucléole pouvant avoir les

réactions de la chromatine, les substances colorables du noyau autres que le nucléole pouvant ne pas les présenter.

Dans les cellules nerveuses des Vertébrés, on distinguera ainsi trois substances : la chromatine granuleuse, la substance basophile et la substance acidophile du nucléole. Cette classification, surtout morphologique, aura l'avantage d'indiquer exactement la substance dont on parle, sans préjuger, bien entendu, de sa nature chimique ni de ses propriétés. Elle aura encore l'avantage de s'appliquer aux cellules nerveuses des Invertébrés où l'on retrouve les trois mêmes sortes : chromatine granuleuse, substance basophile, substance acidophile du nucléole.

La chromatine granuleuse peut être acidophile ou basophile comme l'a signalé Levi chez les Vertébrés. Chez les Mollusques, elle n'est, d'après tous les auteurs et d'après mes observations, que d'une seule sorte. Nous décrirons successivement son aspect, ses réactions colorantes, ses modifications.

Chez les Pulmonés, elle se présente sous forme de grains sphériques d'environ $2\ \mu$ de diamètre disposés en grand nombre dans le noyau. Ils sont plus nombreux et plus rapprochés près de la membrane nucléaire sans y former cependant une couche différenciée. Dans les grandes cellules mal fixées, à membrane nucléaire déchirée, ils manquent dans la région voisine du cylindraxe ou y sont rassemblés en amas irréguliers et sont même parfois mêlés au bord du cytoplasma déchiqueté. Dans d'autres grandes cellules, ils forment parfois des amas plus denses en certaines régions qu'en d'autres, sans que j'aie pu établir la cause de ces accumulations et sans que je puisse dire s'il agit là également de défauts de fixation. Parfois, autour des nucléoles, les grains de chromatine sont groupés régulièrement en couronne (Fig. VI; Pl. XVI, fig. 12); cette disposition, déjà vue par Pflücke (1893), rappelle le *Kernkörperchenkreis* d'Eimer, mais la zone hyaloïde décrite par ce auteur est ici traversée par les filaments du réseau nucléaire. Quand le réseau nucléaire est visible, il relie les grains les uns aux autres, ses filaments se terminant à la surface des grains sans que je puisse dire s'ils s'y arrêtent, ou y pénètrent, ou les entourent.

Je n'ai jamais observé les formes en bâtonnet décrites par de **Nabias** et l'examen de la figure qu'il en donne me fait croire à une erreur d'interprétation; ses bâtonnets vus de champ sont des nucléoles; ceux vus de profil à la surface du noyau sont, je crois, des replis de la membrane ou quelque autre artifice de préparation; dans les petites cellules, je n'ai jamais vu non plus de disposition de la chromatine rappelant une figure de division; les grains, peu nombreux, y sont également répartis dans toutes les directions; parfois l'un d'entre eux est un peu plus gros que les autres, sans mériter, ni par sa taille ni par sa colorabilité, le nom de nucléole.

Malgré leur forme sphérique, les grains de chromatine des cellules nerveuses des Pulmonés ne peuvent être comparés à des chromosomes; ils sont en nombre variable dans les diverses cellules et ne se divisent pas.

Quand on fait agir sur une cellule nerveuse vivante un colorant vital, bleu de méthylène, Neutralroth, les grains de chromatine du noyau se colorent peu à peu en même temps que le suc nucléaire¹. Dans les cellules fixées, ils sont toujours visibles à cause de leur réfringence plus grande que celle du suc nucléaire, mais leur taille varie légèrement suivant le fixateur employé.

Les couleurs nucléaires, carmin, hémalum, hématoxyline, safranine, les colorent bien, quoique avec moins d'intensité que les nucléoles. Lorsqu'on fait agir sur la cellule fixée un mélange de bleu de méthylène et d'éosine en proportions convenables, comme l'a fait **Mac Clure**, les grains de chromatine se colorent en rouge tandis que les nucléoles deviennent bleus; c'est cette réaction qui les fait considérer par **Cajal** comme formés d'œdématine. Cependant cette coloration n'est pas élective car si l'on augmente la teneur en bleu du colorant ils prennent une teinte violette puis bleue, moins intense il est vrai que celles du nucléole et du cytoplasma. Leur colorabilité varie également avec l'état physiologique de la cellule : leur acidophilie augmente

1. Le fait qu'on ne les voit pas à l'état frais sans coloration n'est pas une preuve qu'ils n'existent pas ou qu'ils sont en solution dans le suc nucléaire. Leur invisibilité peut être due à leur réfringence peu différente de celle du suc.

pendant l'asphyxie par immersion jusqu'au moment où ils perdent leur colorabilité; leur basophilie semble un peu plus grande pendant l'hibernation. Les grains de chromatine des petites cellules sont plus basophiles que ceux des grandes.

Toutes ces observations indiquent que les grains de chromatine sont d'une substance moins riche en phosphore que le nucléole, mais je ne saurais dire si l'on peut l'identifier à l'œdématine ou à l'oxychromatine de **Heidenhain**; on ne peut dire qu'elle est amphophile, mais son acidophilie est certainement variable et peu marquée.

Quant à savoir si cette chromatine doit son acidophilie à sa vieillesse sexuelle, si ses caractères sont en rapport avec son impossibilité de se diviser, comme le suppose **Cajal**, je ne puis rien dire à ce sujet et ne crois pas que cette question soit résoluble actuellement.

e) *Nucléoles*. — Le problème du nucléole est aussi complexe et aussi difficile que celui de la chromatine, malgré les nombreux travaux qu'il a suscités et, en première ligne, celui de **Montgomery** (1898). Nous avons vu qu'on ne peut pas donner de définition précise du nucléole pas plus que de la chromatine tant au point de vue chimique, colorant que morphologique. Si l'on admet que les nucléoles sont des granulations plus grosses que les autres, il faut distinguer les vrais et les faux nucléoles. Les vrais nucléoles sont plasmatiques, érythrophiles, les faux sont nucléiniens, cyanophiles. Mais cette distinction ne s'applique pas aux nucléoles formés de deux substances, une centrale acidophile, une périphérique basophile. Quant à une spécificité chimique, on est loin d'être parvenu à l'établir. Comme pour la chromatine, nous examinerons brièvement les caractères généraux du nucléole (d'après **Montgomery**), les nucléoles des cellules nerveuses des Vertébrés et des Mollusques.

D'après beaucoup d'auteurs, la présence de nucléoles n'est pas absolument constante dans tous les noyaux; le nombre des nucléoles contenus dans chaque noyau n'est pas constant, sans qu'on puisse établir la cause de cette variation que **Vignon** pense être l'intensité des phénomènes nutritifs et sécrétoires de la

cellule. Les nucléoles sont généralement excentriques dans le noyau; leur volume est des plus variables. Les nucléoles sont le plus souvent sphériques. Ils sont formés d'une substance dense, homogène, réfringente, rarement granuleuse (?), sans membrane d'enveloppe (?); les plus gros renferment souvent des vacuoles variables en nombre et en taille. Enfin divers auteurs ont décrit des corpuscules à l'intérieur du nucléole, nucléolule, endonucléole, etc.; **Montgomery** pense que ce sont de petites vacuoles ou des portions de substance nucléolaire tombées dans une vacuole. Certains nucléoles sont formés de deux parties généralement concentriques ou accolées (nucléoles doubles). Beaucoup d'auteurs ont décrit des mouvements amœboïdes du nucléole et même le déplacement de vacuoles qui viennent s'ouvrir à la surface (**Balbani**); d'autres en ont vu se fusionner; certains nucléoles peuvent se diviser soit en nucléoles-filles, (multiplication), soit en un grand nombre de fines granulations (désagrégation). Sur l'origine et le rôle du nucléole, nous ne possédons que des hypothèses : origine nucléaire, cytoplasmique, nucléolaire; rôle formateur de la chromatine, substance de déchet¹, etc., etc.

J'ai déjà parlé du nucléole des cellules nerveuses des Vertébrés à propos de la chromatine. La plupart des auteurs admettent que c'est un nucléole faux, nucléinien, provenant de la concentration de la chromatine en un seul granule, qu'il renferme souvent deux zones formées de substances différentes (**Levi**) ou de variétés de la même substance (**Cajal**). La méthode à l'argent réduit de **Cajal** montre dans les nucléoles des cellules nerveuses un amas de grains sphériques, homogènes, fortement colorés, parfois très nombreux [jusqu'à 23 dans les cellules motrices de la moelle] (**Cajal**, **Van Gehuchten**, **Marinesco**, etc.). **Lache** (1908) admet que la zone externe du nucléole est légèrement crénelée et formée de grains accolés. J'ai observé le même fait dans les cellules pyramidales d'un vieux Chien somnolent. Récemment, **Collin** (1906) a étudié l'évolution du nucléole dans les neuro-

1. Récemment, **Havet** (1906) a admis que le nucléole des cellules nerveuses est produit au moment de la division cellulaire par les extrémités des chromosomes qui ne se différencient pas et se groupent en couronne.

blastas de la moelle chez l'embryon du Poulet. D'après lui, le noyau renferme un nucléole plasmatique qui se forme peu à peu et des microcaryosomes chromatiques qui se groupent pour dessiner avec le nucléole plasmatique des figures cinétiques rappelant celles de la division indirecte. La migration hors du noyau d'un nucléole basophile serait fréquente.

J'ai déjà résumé l'opinion des auteurs qui ont étudié le nucléole des cellules nerveuses des Pulmonés.

J'appelle nucléoles des cellules nerveuses les granulations nucléaires plus grosses et moins nombreuses que celles que j'ai appelées grains de chromatine.

En définissant ainsi le nucléole, on peut dire avec **Bochenek** que les petites cellules nerveuses des Pulmonés n'en présentent pas. Parfois elles montrent bien un grain un peu plus gros que les autres, mais de même colorabilité et que je ne crois pas devoir distinguer d'un nom particulier. Dans les cellules moyennes, les nucléoles sont toujours nettement visibles et se distinguent facilement des grains de chromatine environnants; leur nombre et leur taille sont variables. Dans les grandes cellules, ils sont plus nombreux : jusqu'à 11 d'après **Böhmig**, 13 d'après **Solger**. Ce nombre ne me semble pas constant; je crois qu'il varie avec l'état physiologique de la cellule et qu'il peut dépasser 13 pendant l'asphyxie par immersion. Les nucléoles occupent une position variable dans le noyau. Une fois cependant, chez un individu de *Bulla hydatis* conservé dans l'eau de mer d'un cristalliseur pendant trois jours, ils avaient une situation périphérique très nette, certains étant presque contre la membrane nucléaire. Certains auteurs admettent que le nucléole est libre dans le suc nucléaire, d'autres qu'il est situé sur le réseau de linine. Comme je ne sais si le réseau nucléaire n'est pas un produit de coagulation, je ne me prononcerai pas sur ce point, mais lorsque le réseau de linine est visible il existe autour du nucléole et celui-ci est parfois le centre de filaments rayonnants formant, comme je l'ai déjà décrit, une couronne de granules. **Eimer**, **Auerbach** croient cette couronne due aux forces répulsives opposées du

nucléole et de la membrane nucléaire. **Montgomery** l'attribue, au moins très souvent, à un artifice.

Lorsqu'il y a plusieurs nucléoles dans un noyau, ils sont très fréquemment de taille variable : les plus petits se distinguent à peine des grains de chromatine; les plus gros ont jusqu'à 7-8 μ de diamètre. Il est difficile de dire, vu leur nombre variable, s'il y a un rapport constant entre leur volume et celui du noyau comme l'admet **Marinesco** pour les cellules nerveuses des Vertébrés¹.

La forme des nucléoles est généralement sphérique (Fig. VI); je n'en ai jamais vus à bords crénelés comme ceux que **Lache** a décrits chez les Vertébrés et que j'ai observés chez un vieux Chien somnolent. Ils ont parfois, surtout pendant l'asphyxie par immersion, un aspect ovoïde ou réniforme (Fig. VII); quelquefois ils sont accolés et alors leurs faces en contact sont aplaties (Fig. VIII). Ces diverses formes semblent indiquer que le nucléole a une consistance demi-fluide, une tension superficielle assez forte.

Les auteurs sont loin d'être d'accord sur la structure morphologique du nucléole, et d'ailleurs celle-ci est très variable. On a décrit au nucléole une membrane, une substance fondamentale, des vacuoles, un nucléolule.

A propos de la membrane, **Montgomery** fait remarquer qu'un gros nucléole vu dans sa totalité semble entouré d'une membrane, ce qui est dû à la réfraction de la lumière sur sa face convexe et ce qui a trompé beaucoup d'observateurs; d'autres auteurs ont appelé faussement membrane la couche périphérique de substance nucléaire entourant une grosse vacuole; en dehors de ces erreurs d'observation, **Montgomery** signale l'existence d'une membrane, qui semble être une portion plus dense de la substance fondamentale, dans certains nucléoles des taches germinatives de *Polydora*; une membrane de nature diverse (linine, chromatine) a été vue par quelques autres auteurs.

Dans les cellules nerveuses de Vertébrés et d'Invertébrés, je

1. Depuis la rédaction de ce chapitre, **Collin** (1908) a insisté sur les variations volumétriques de l'appareil nucléolaire de la cellule somatochrome, à l'état normal, chez le Cobaye adulte.

n'ai jamais vu de membrane nucléolaire différenciée. On ne peut appeler membrane le fin dépôt d'argent métallique ou d'osmium réduit qui apparaît autour du nucléole après les imprégnations. La teinte brune qui entoure le nucléole après les imprégnations à l'argent est à mon avis un simple précipité sans valeur morphologique. La teinte brune qui apparaît après traitement par le peroxyde d'osmium pourrait peut-être amener à penser qu'il y a autour du nucléole une couche mince de lipoides réducteurs, conformément à la théorie d'Overton, mais je crois qu'il ne s'agit également là que d'un précipité artificiel. Nous reviendrons d'ailleurs plus loin sur les questions d'imprégnations.

Le nucléole est donc sans membrane. Il est formé d'une ou de plusieurs substances fondamentales. Chez les Pulmonés, les petits nucléoles sont généralement homogènes ; la substance qui les constitue se colore intensément par l'hématoxyline au fer, la safranine, etc. ; elle est fortement basophile et prend une teinte bleue intense par le bleu de méthylène, le bleu de toluidine, la thionine. Ces réactions colorantes différencient facilement les nucléoles des grains de chromatine. Elles semblent indiquer également que ces nucléoles sont de faux nucléoles, des nucléoles nucléiniens. Je veux bien leur donner ce nom, mais je ne saurais dire s'ils représentent la vraie chromatine, la basicchromatine du noyau, les grains de chromatine étant de l'oxychromatine d'après Cajal. Comme nous l'avons vu, nos connaissances des diverses chromatines sont trop incertaines pour que je hasarde une hypothèse ; je me contente de différencier les corps observés, sans plus.

Les gros nucléoles sont généralement formés de deux substances disposées concentriquement : l'externe a les caractères de celle qui forme en entier les petits nucléoles, elle est basophile ; l'interne a des caractères différents : elle ne se colore pas par la safranine, prend une teinte claire par l'hématoxyline au fer, elle ne fixe pas les couleurs basiques d'aniline, par contre elle devient rouge après traitement par l'éosine, verte par le vert lumière. Cette substance interne, acidophile, est très différente des vacuoles dont nous allons parler. Est-elle comparable au nucléolule décrit par divers auteurs et considéré tantôt comme

une vacuole, tantôt comme une substance spéciale, tantôt comme un fragment détaché de la substance fondamentale? Représente-t-elle l'oxychromatine, comme **Levi** le suppose pour la substance acidophile du nucléole chez les Vertébrés? Est-elle formée de pyrénine et représente-t-elle le nucléole plasmatique qu'on ren-

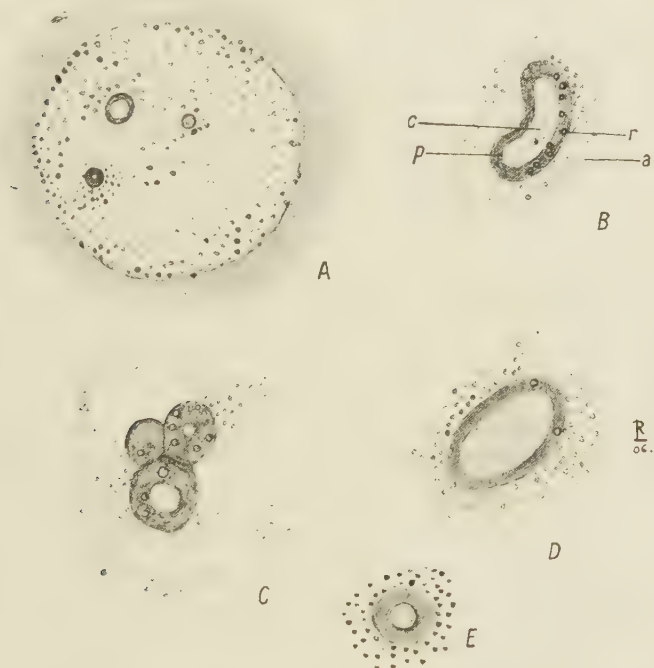


Fig. VI à X. — A. Noyau d'une cellule nerveuse d'*Helix pomatia*, montrant trois nucléoles, un homogène, un formé de deux zones concentriques, un autre entouré d'un *Kernkörperchen*.

B, C, D, E. Divers aspects de nucléoles de cellules nerveuses d'*Helix pomatia* pendant l'asphyxie par immersion : *c*, zone centrale; *p*, zone périphérique; *r*, vacuoles (?) réfringentes; *a*, grains de chromatine acidophile. (*Bibl. Anat.*, 1906.)

contre dans beaucoup de cellules somatiques? Autant de questions auxquelles je ne sais répondre. Le seul point établi par mes recherches est qu'il y a dans le noyau trois substances figurées sous formes de grains, trois chromatines, si l'on entend par chromatine des substances nucléaires facilement colorables; elles présentent les réactions différentielles suivantes :

	Bleu de méthylène.	Safranine.
	Eosine.	Vert lumière.
Grains de chromatine	rouges	rouges
Nucléole. {	Substance périphérique basophile.	bleue
	Substance centrale acidophile . .	rouge
		verte

C'est là tout ce que l'observation peut nous apprendre actuellement.

Les deux substances du nucléole, sauf les vacuoles qu'elles contiennent, sont homogènes. Je n'ai pu y déceler de grains semblables à ceux qu'on a décrits dans diverses cellules et entre autres dans les cellules nerveuses des Vertébrés. La méthode à l'argent réduit de Cajal, qui montre chez les Vertébrés des sphérules intranucléolaires, imprègne les deux substances du nucléole des Pulmonés et les montre homogènes.

Le nombre des nucléoles différenciés en deux zones concentriques semble augmenter pendant l'asphyxie par immersion. Vers le deuxième jour, leur zone centrale devient plus grande et plus visible, leur zone périphérique plus étroite; leur volume total augmente un peu, beaucoup moins que ceux des noyaux et des cellules. Beaucoup d'entre eux présentent alors, surtout dans leur zone périphérique un aspect que j'avais décrit (1905) comme dû à des corps irréguliers très réfringents et que je suis tenté d'attribuer aujourd'hui à des vacuoles (Fig. VII à X; Pl. XVI, fig. 12). Finalement, peu après la mort, vers le troisième jour, les nucléoles disparaissent.

Beaucoup de nucléoles présentent des vacuoles et **Montgomery** admet même qu'elles y existent normalement et y varient de nombre et de situation avec les changements du noyau. **Montgomery** admet également que beaucoup de structures décrites comme des nucléolules ne sont que des vacuoles qui, par leur réfrangibilité, apparaissent comme des granules. Il est certain que les vacuoles existent, surtout dans les gros nucléoles des cellules nerveuses des Pulmonés; elles deviennent plus abondantes pendant l'asphyxie par immersion. Leur réfrangibilité et l'impossibilité de les déshydrater, même en laissant les coupes pendant vingt-quatre heures dans l'alcool absolu, me les avait fait décrire comme des corps réfringents. Depuis, d'autres obser-

ventions et les structures de nucléoles qu'a bien voulu me montrer mon maître M. Henneguy m'ont fait penser qu'il s'agit de vacuoles. Quel liquide contiennent-elles ? certainement un liquide beaucoup moins réfringent que le baume de Canada, mais qui cependant ne semble pas aqueux puisqu'il est extrêmement résistant à la déshydratation et que sa réfringence persiste pendant l'asphyxie par immersion à tel point qu'après la mort, les nucléoles devenus incolores ne sont plus reconnaissables que par la réfringence de ces vacuoles.

Les détails de structure du nucléole que je viens de décrire et entre autres les vacuoles sont particulièrement faciles à examiner chez *Arion rufus* et, parmi les Mollusques autres que les Pulmonés, chez les *Doris*.

On a décrit des mouvements du nucléole : Balbiani a observé le premier ses mouvements amenant l'ouverture des vacuoles à l'extérieur dans les œufs de *Phalangium opilio*, d'autres auteurs y ont vu des mouvements amœboïdes. Montgomery fait remarquer que ces mouvements sont probablement naturels chez certains nucléoles, mais que beaucoup d'observations ont pu être faites sur des éléments altérés, placés dans des conditions artificielles et plus ou moins comprimés. Il pense que ce mouvement est actif, aucun autre élément nucléaire n'ayant de mouvements dans les cellules au repos. Je n'ai pu observer sur le vivant aucun mouvement net des nucléoles, ceux-ci étant souvent invisibles. Le fait que j'ai déjà signalé de nucléoles très excentriques (mais parfaitement sphériques) chez un individu de *Bulla hydatis* est-il dû à un déplacement actif de ces nucléoles ? Je l'ignore, n'ayant observé que les cellules fixées ¹.

On a décrit plusieurs modes de division du nucléole des cellules au repos et aussi des fusions du nucléole. Je n'ai rien pu observer sur le vivant, mais la multiplication des nucléoles ne me paraît pas impossible dans les cellules nerveuses. En effet, j'ai vu chez des Chiens insomniaques ou inanitiés deux et même trois nucléoles dans les cellules pyramidales qui n'en

1. Magini (1891) a observé une position très excentrique du nucléole des cellules motrices du lobe électrique de Torpilles vivisectionnées ; il l'attribue à un déplacement fonctionnel corrélatif de décharges électriques répétées.

ont normalement qu'un. Chez les Pulmonés, le nombre des nucléoles semble augmenter pendant l'asphyxie par immersion. Parfois chez les animaux immergés, on rencontre deux ou trois nucléoles accolés; on ne peut supposer qu'il s'agit là de multiplication car ils sont tous très différenciés, mais il se pourrait qu'une fusion se prépare, **Montgomery** disant qu'il n'y a rien là de problématique puisque c'est une propriété physique que des corps fluides de même nature se fusionnent quand ils sont en contact.

Le rôle du nucléole est aussi obscur que celui de la chromatine. Certains auteurs croient qu'il forme la chromatine, d'autres qu'il en est le produit de rebut, d'autres encore admettent qu'il forme la membrane, le *Nebenkern*, le centrosome, le pigment, etc. Dans les cellules nerveuses, **Galeotti** a indiqué que le nucléole grossit, devient sombre et se transforme en une masse de pigment qui est déversée dans le cytoplasma, **Scott** et **Collin** admettent que le nucléole contribue à la formation de la substance chromatophile du cytoplasma. L'abondance de ces hypothèses montre combien la question est difficile à résoudre. Je ne crois pas que le nucléole joue, chez les Pulmonés, le rôle formateur de graisses et l'on verra plus loin pourquoi. Quant à la formation de substance chromatophile, j'ai déjà dit qu'on ne voit aucun passage de substance figurée du noyau au cytoplasma; on ne peut que supposer un autre mode de passage et rien ne le fait soupçonner chez les Pulmonés.

f) *Autres structures.* — En outre des structures que je viens d'examiner, on a encore décrit dans certains noyaux de cellules nerveuses des corpuscules et des bâtonnets.

Magini puis **Romano** ont vu dans les cellules du lobe électrique de la Torpille des sphérules d'une substance que le premier appelle périchromatine, que le second considère comme un pigment graisseux destiné à passer dans le cytoplasma. **Marinesco**, dans les cellules du *locus niger*, a vu des corpuscules acidophiles paranucléolaires qu'il croit en rapport avec la formation du pigment; **Cajal** a décrit des corps intranucléaires accessoires qu'on met en évidence par sa méthode à l'argent réduit; **Lache** les considère comme des granules nucléiniens.

D'autres auteurs ont observé dans les noyaux de quelques espèces cellulaires des cristalloïdes : **Mann**, dans les grandes cellules pyramidales du Lapin, vit des corps en croissant très colorables qu'il compare à des centrosomes; **Prenant** (1897), **Lenhossék** (1897), **Sjovall** (1901) décrivent des corps analogues dans les cellules sympathiques du Hérisson; **Smirnow** (1900) dans une cellule ganglionnaire spinale d'un embryon humain; **Holmgren** (1900) dans les cellules des ganglions spinaux et sympathiques des Mammifères et des Oiseaux; **Cajal** (1903) dans un grand nombre de cellules nerveuses des Mammifères, **Cesa-Bianchi** (1907) chez quelques animaux hibernants. Ces cristalloïdes intranucléaires sont identiques à ceux qu'on rencontre dans le cytoplasma. Certains bâtonnets intranucléaires décrits par **Roncoroni** ont été attribués par **Levi** à des plissements de la membrane. Récemment, **Menci** (1906) en a signalé un assez grand nombre, certains traversant le cytoplasma. Je n'ai rien observé dans toutes les cellules nerveuses que j'ai examinées qui soit comparable aux corpuscules et aux cristalloïdes. Je me suis déjà prononcé sur les bâtonnets décrits par de Nabias.

Résumé du chapitre II. — Les cellules nerveuses des Pulmonés ont un noyau généralement sphérique, de volume variable, proportionnel au volume cellulaire, généralement central. Elles ne se multiplient pas.

Le noyau comprend : *a*) une membrane nucléaire nette, homogène, acidophile, qui ne semble pas livrer passage à des particules figurées de substance nucléaire ou cytoplasmique; *b*) du suc nucléaire homogène, incolorable; *c*) un réseau acidophile, difficilement visible, peut-être artificiel; *d*) des grains d'une substance faiblement acidophile que je nomme chromatine; *e*) des nucléoles (sauf dans les petites cellules) sans membrane, entièrement basophiles ou formés de deux substances, l'une basophile périphérique, l'autre acidophile, centrale, renfermant parfois des vacuoles; *f*) aucun bâtonnet ni cristalloïde.

III

LE CYTOPLASMA.

J'ai déjà décrit la forme, le volume, la situation du cytoplasma des cellules nerveuses des Pulmonés, je n'y reviendrai pas ici.

Avant d'aborder la question si complexe, — je serai même tenté de dire si confuse — de la structure du cytoplasma, je dirai quelques mots du centrosome, organe cytoplasmique ayant des rapports nombreux avec le noyau, puis, après quelques considérations générales sur la structure du cytoplasma, j'examinerai les réseaux : spongioplasmique, neurofibrillaire, de Golgi, de Kopsch, canaliculaire; les granulations : chromatophiles, lipochromes, osmiphiles et autres.

Centrosome et sphère attractive. — L'étude du centrosome se place naturellement entre celles du noyau et du cytoplasma. En effet, situé dans le cytoplasma, le centrosome joue un rôle important dans la division nucléaire.

Dans les cellules où l'on peut l'observer, le centrosome a la forme d'un ou deux très petits grains entourés le plus souvent d'une zone claire d'où rayonnent des filaments clairs constituant la sphère attractive. Le plus souvent, il est situé près du noyau, parfois dans la région cytoplasmique logée dans la concavité de celui-ci, parfois même contre la membrane nucléaire. Certains auteurs admettent sa présence constante dans toutes les cellules; mais, à vrai dire, il n'est généralement visible que dans les cellules prêtes à se diviser, et d'autres auteurs le considèrent comme un organe transitoire. Son origine est très discutée : on a prétendu qu'il provient d'un centrosome, du cytoplasma, du noyau, du nucléole. Son rôle n'est pas mieux élucidé : on sait qu'il présente des phénomènes remarquables pendant la division nucléaire; certains auteurs ont supposé que son apparence n'est due qu'à des courants d'échanges intracytoplasmiques; mon maître M. Henneguy, se basant sur ce fait qu'on observe des grains semblables au centrosome à la base

des cils vibratiles, le considère comme un organe moteur de la cellule, sans pouvoir dire comment il agit. Cette hypothèse est d'accord avec l'observation des centrosomes pendant les périodes de division cellulaire.

Le premier, **Lenhossék** (1895) a décrit un centrosome dans les cellules nerveuses. Dans les cellules des ganglions spinaux de Grenouille, à noyau excentrique, il vit au centre un petit corpuscule, le centrosome, formé de très fines granulations, entouré d'une zone claire qu'il nomma centrosphère, parfois enveloppée elle-même dans une couche granuleuse qu'il nomma plasmosphère. Il ne put observer une semblable formation chez les Mammifères. **Dehler** (1895), tout en mettant en garde contre les artifices que peut produire la fixation au sublimé, décrivit dans les cellules sympathiques de la Grenouille une structure semblable à celle observée par **Lenhossék**. **Kölliker** (1896) observa un centrosome dans une cellule pyramidale d'Homme.

L'interprétation des figures observées varia avec les auteurs suivants : **Levi** (1897) retrouva le centrosome de **Lenhossék** chez la Grenouille et *Zamena viridis* et le considéra comme étant en étroite relation avec l'origine du cylindraxe. **Bühler** (1898) admit que la centrosphère et la plasmosphère de **Lenhossék** sont dues à une section transversale des fibres provenant du cylindraxe ; il observa cependant le centrosome, formé d'un ou deux granules et entouré de fins filaments radiés. Ses observations portèrent sur le Léopard (1895) et d'autres Vertébrés (1898). **Holmgren** prétendit que la centrosphère de **Lenhossék** est la partie terminale d'un prolongement de la capsule d'enveloppe dont les fibres pénètrent dans le cytoplasma et y décrivent un trajet spiralé.

Prenant (1899) ne put voir le centrosome de **Bühler** dans les cellules cérébrales du Léopard et conclut : « Il convient d'être très réservé dans l'affirmation de l'existence réelle de ces images. Il convient aussi de l'être dans l'identification de ces aspects avec des sphères et des centrosomes, tels qu'on les conçoit dans les autres cellules, et nous émettons des doutes sérieux sur la légitimité de cette identification. »

Dans ces dernières années, les observations de centrosomes se sont multipliées : **Kolster** (1901) en a vu dans les cellules de la corne antérieure de la moelle chez l'Homme; **Hataï** (1901) a décrit un centrosome et une sphère attractive chez le Rat blanc, mais avec tendance à la dégénérescence chez l'adulte. En 1903, **Rohde** a émis une théorie singulière sur les sphères attractives des cellules ganglionnaires de Grenouille : pour lui, les *Sphären-Bildungen* sont formées d'une substance fondamentale et de granulations distinctes du protoplasma qui les entoure; elles naissent du noyau, passent dans le cytoplasma et même hors de la cellule, se fragmentent, après quoi leurs débris regagnent le noyau pour y reformer de nouvelles sphères! En 1904, **Rohde** a modifié sa théorie et considéré les sphères comme étant formées de mitochondries et de chondriomites. **Athias** (1903) n'a pu confirmer l'observation de **Bühler**; il a vu rarement une formation rappelant celle d'**Holmgren**, souvent une semblable à celle décrite par **Lenhossék**. Récemment enfin, **Cesa-Bianchi** (1906-1907) et **Athias** (1907) ont essayé d'éclaircir cette question du centrosome et ont décrit dans les cellules nerveuses des ganglions spinaux des formations qu'ils ne considèrent pas comme des centrosomes et dont il sera question plus loin.

Chez les Poissons, plusieurs auteurs (**Schaffer**, **Heymans** et **Van der Stricht**, **Solger**, **Kolster**, **Studnička**) ont décrit un centrosome comparable à celui de **Lenhossék**. **Holmgren**, dans les ganglions d'*Acanthias*, en a vu également un qu'il considère comme un nucléole sorti du noyau.

Toutes ces observations montrent combien la question du centrosome est confuse et peu résolue. Elles justifient amplement la conclusion de **Prenant**, qu'il faut être extrêmement réservé dans l'appréciation de ces travaux.

D'autres auteurs ont décrit un centrosome dans des cellules nerveuses où sa présence est plus assurée. Ainsi, **Nélis** (1900), qui dans ses recherches sur les cellules normales a abouti « à un échec complet sur toute la ligne », a observé dans les ganglions spinaux de Lapins et de Chats rabiques l'apparition de centrosomes nets; **Valente** (1902) a obtenu les mêmes résultats chez un Homme mort de maladie du sommeil.

Smirnow (1904) a vu un centrosome dans une cellule ganglionnaire spinale d'un embryon humain de quatre mois. **Sjövall** (1906) a observé des corpuscules centraux dans les cellules ganglionnaires spinales d'embryons de Poulet de cinq à treize jours. **Nestor Van der Stricht** (1906) a également vu une sphère attractive dans toutes les cellules nerveuses des embryons de Mammifères et admet que chez l'adulte elle devient difficile ou impossible à observer à cause du grand développement que prennent les corps de **Nissl**.

Chez les Invertébrés, on a également signalé la présence d'un centrosome dans les cellules nerveuses. En 1896, **Margaret Lewis** publia l'observation, accompagnée malheureusement de figures trop schématiques, d'un centrosome avec sphère et radiations dans les cellules géantes d'une Annélide. **Mac Clure** (1896-1897) en décrivit un chez *Helix pomatia*. **Hamaker** (1898) vit chez *Nereis* une structure sans radiations qu'il considéra comme un centrosome. **Joseph** (1898) chez le Ver de terre, **Apathy** (1897) chez la Sangsue, **Rand** (1901) chez les Lombriciens, en virent également. Enfin, en 1904, **Rohde** observa des centrosomes chez un Mollusque, *Tethys leporina*, auxquels il appliqua sa théorie des *Sphären-Bildungen*.

En résumé, l'existence d'un centrosome net paraît probable dans les cellules nerveuses embryonnaires et peut-être aussi dans celles qui redeviennent embryonnaires par suite d'un phénomène pathologique¹. Dans les cellules nerveuses adultes, le centrosome existe-t-il, caché par les autres granulations cytoplasmiques? Ou bien disparaît-il par suite de l'inaptitude de la cellule à se diviser? Les granulations qu'on a décrites comme étant des centrosomes en sont-elles réellement? Y a-t-il une raison de ce fait qu'on les a observées surtout chez les Vertébrés inférieurs? Autant de questions auxquelles je ne puis répondre, n'ayant jamais eu l'occasion d'observer rien qui rappelle les aspects décrits.

En ce qui concerne les Mollusques, **Cesa-Bianchi** (1907) a recherché les formations décrites par **Rohde** (1904) chez *Tethys*

1. Ce fait serait d'accord avec l'hypothèse de M. **Henneguy** que le centrosome est le centre cinétique de la cellule.

leporina; il les décrit ainsi : « Nella maggior parte dei casi difatti trattavasi di formazioni irregolari, di dimensioni diverse, costituite da un ammasso di minutissime granulazioni, identificabili per loro modo di assumere le sostanze colorante ai mitocondri e condromiti di Benda; solo raramente queste formazioni presentavano in modo distinto la massa centrale intensamente cromatica e l'alone periferico a struttura raggiata, caratteristico dei corpi descritti da Rohde e da me ». Je reviendrais plus loin sur la question des mitochondries des cellules nerveuses, mais je puis dire ici que je n'ai rien observé de semblable chez les divers Opisthobranches voisins de *Tethys* que j'ai étudiés : *Elysia*, *Doris*, *Aplysia*, *Bulla*, *Acera*¹.

Chez *Helix pomatia*, j'ai bien observé l'aspect décrit et figuré par Mac Clure comme un centrosome, mais je ne puis accepter son interprétation. Mac Clure décrit ainsi la structure qu'il considère comme un centrosome : « In certain unipolar ganglion cells of *Helix*... the nucleus was found in longitudinal sections to have an excentric position. In addition to this, in such cells the side of the nucleus directed towards the axis cylinder pole of the cell was often flattened, or more frequently invaginated, so that the nucleus presented a kidney-shaped appearance... In the body of the cell directly opposite the invagination, a disk-shaped structure was found. The position of this disk was found to be variable; in some cases it was found to be close to the nucleus, while in others it was somewhat removed from the same. The contents of these disks were finely granular, but so far as I could make out, the latter were not radially arranged. The outline of the disks were clearly defined and immediately surrounding the latter, clear spaces could be seen under proper focussing. Within these disks and at about their centre two or three small granular bodies were present which stained much deeper than the surrounding granules and which I have taken for centrosomes (Mikrocentrum). In the cytoplasm of the cell immediately surrounding the disks, the small chromophilous granules were arranged much closer to each other than those

1. Je n'ai pu observer de *Tethys*.

more remote, but so far as could be seen, this arrangement was not a radial one. In consequence of this close arrangement of granules, this region of the cell body stained much darker than the disk... One feature which serves to show the genuine character of the disk is the arrangement of the spherical pigment granules around of one of its sides. »

J'ai retrouvé (1906) dans quelques cellules nerveuses cette



Fig. XI. — Cellule nerveuse d'*Helix pomatia* renfermant un corps énigmatique (pseudo-centrosome). (Flemming, hématoxyline au fer, éosine). (*Bibl. Anat.*, 1906). La teinte du corps énigmatique est un peu trop sombre.

singulière disposition du cytoplasma (Pl. XV, fig. 10) : on y voit dans la région d'origine de l'axone, un peu latéralement, une figure sphérique plus colorable que le cytoplasma voisin, d'aspect très finement fibrillaire ou réticulaire, renfermant quelques grains de pigment lipochrome disséminés, surtout à sa périphérie. Cette figure est isolée du noyau par une assez large zone de cytoplasma ; elle est entourée de nombreux grains pigmentaires qui en dessinent le contour ; de cet amas de grains partent des trainées granuleuses qui se répandent dans le cytoplasma. Dans une cellule où les grains sont séparés de la sphère par

une zone claire, on voit nettement les travées de cette sphère se continuer avec celles du spongioplasma environnant; dans la même cellule, il y a à côté de la sphère une accumulation de grains pigmentaires d'une taille considérable (Fig. XI). Une autre cellule présente trois de ces formations, la plus éloignée du noyau étant irrégulière; cette cellule est envahie par une

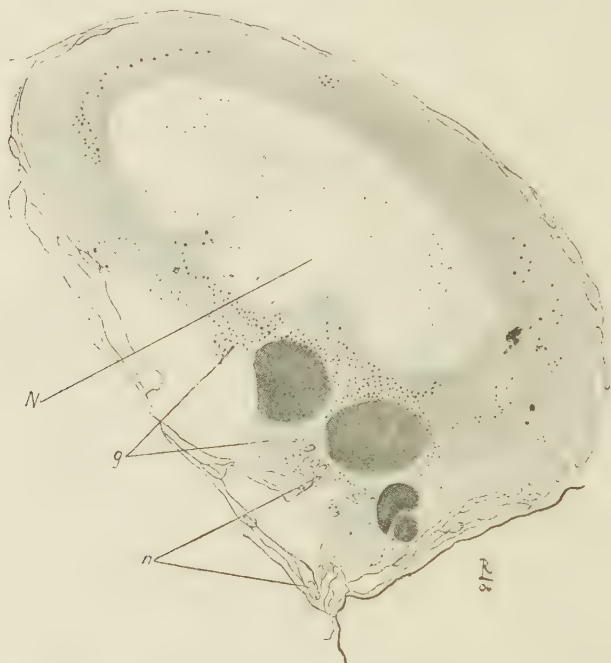


Fig. XII. — Cellule nerveuse d'*Helic pomatia* renfermant plusieurs corps énigmatiques. (Flemming, hématoxyline phospho-molybdique de Mallory). N, noyau déchiqueté; g, grains lipochromes; n, cellules de névroglie. (*Bibl. Anat.*, 1906.)

énorme quantité de grains lipochromes (Fig. XII) Toutes les cellules présentant ces détails de structure sont enveloppées par un nombre anormal de cellules névrogliales, accumulées surtout au voisinage de ces formations; la plupart même sont envahies par des filaments et des noyaux névrogliaux qui décrivent des courbes autour des sphères.

L'ensemble de ces structures n'a qu'une assez grossière ressemblance avec un centrosome et une sphère attractive. Elles sont assez éloignées du noyau. Le centrosome y manque le plus souvent, les grains qu'on observe dans la sphère étant dissé-

minés, sans situation fixe, plus fréquents à la périphérie. (Dans une seule cellule j'ai vu des grains au voisinage du centre.) Ces grains sont en tout point semblables aux grains pigmentaires que nous étudierons plus loin. La prétendue plasmosphère est également remplie de grains lipochromes. Enfin, ces formations de taille variable, sont parfois multiples, puisque j'en ai vu trois dans une seule cellule. De plus, l'accumulation du pigment, l'abondance des cellules névrogliques autour et à l'intérieur des



Fig. XIII. — Pénétration de névroglie dans une cellule nerveuse d'*Helic pomatia* renfermant un corps énigmatique. (Bibl. Anat., 1906.)

cellules renfermant ces structures indiquent à mon avis, un état pathologique (Fig. XIII). On ne saurait donc homologuer ces corps à des sphères attractives. Récemment, **Cesa-Bianchi** et **Athias** ont également repoussé l'hypothèse que les corps que j'avais décrits soient des sphères attractives. **Cesa-Bianchi** dit : « Come opportunamente osserva il **Legendre**, questa opinione (celle de **Mac Clure**) non può assolutamente essere accettata, poichè nessuno dei caratteri di queste formazioni — anche a parte la possibilità di ritrovarne tre in un solo elemento — può far non che ammettere anche solo pensare al centrosoma. Tuttavia **O. Van der Stricht** discutendo, il reperto di **Legendre** nell'ultimo congresso della « Association des Anatomistes » (Bordeaux, 1906), crede che la formazione citoplasmatica da questi

segnalata nell' *Helix pomatia* possa corrispondere alle figure descritte da N. Van der Stricht in diverse cellule nervose embrionali di Mammiferi e da questi ritenuti come sfere attrattive. Quali siano le ragioni che hanno indotto l'illustre istologo belga ad ammettere questa opinione, non riesco veramente ad immaginarmi, tante sono le diversità di struttura — a parte il diversissimo modo di comportarsi — esistenti fra queste formazioni. »

Quant à la signification de ces corps énigmatiques, elle me semble difficile à préciser. Sont-ce des portions du cytoplasma différenciées pour former les grains pigmentaires? Ou des amas de cytoplasma isolés pendant la dégénérescence granuleuse?

Considérations générales sur la structure du cytoplasma. — Il faut aborder maintenant la question de la structure du cytoplasma. C'est là une question essentielle, surtout quand il s'agit de cellules nerveuses, où l'activité est surtout visible dans le corps cellulaire. Ce problème est aussi important que celui de la chromatine dans les cellules sexuelles. Malheureusement, il est aussi obscur. Nous avons vu que la chromatine ne peut être définie chimiquement, ni même tinctorialement. Nous en dirons autant du cytoplasma. Nos connaissances sur sa constitution chimique sont encore plus incertaines que sur celle du noyau. Cela tient à ce qu'il n'est pas une substance homogène, qu'il varie avec chaque espèce cellulaire et avec l'état physiologique, qu'il est difficile à analyser indépendamment du noyau, enfin qu'on ne peut l'étudier chimiquement sans le tuer, c'est-à-dire sans le modifier profondément. Ses réactions tinctoriales sont également variables : les couleurs basiques d'aniline, nommées communément colorants nucléaires, teignent électivement certaines parties du cytoplasma, de même que les couleurs acides d'aniline, colorants plasmatiques, ont une affinité pour certaines parties du noyau. La seule définition qu'on puisse donner du cytoplasma est donc morphologique : le cytoplasma est la partie de la cellule qui entoure le noyau.

Cette substance est complexe, hétérogène. On a cherché à établir la disposition des corps qui la constituent, et cela, comme

Le dit Hertwig, en partie par la voie spéculative et en partie par l'observation microscopique.

Par la voie spéculative, divers auteurs ont essayé de concevoir une constitution du protoplasma qui expliquerait ses propriétés et son fonctionnement. Nægeli admet que, dans le protoplasma, les molécules se grouperaient en micelles qui se réuniraient elles-mêmes en idioblastes; ces idioblastes pourraient s'accroître, se diviser, ils seraient au-dessous de la limite de visibilité du microscope. D'autres biologistes, pour établir leurs théories de l'hérédité, ont également admis l'existence de particules invisibles formant de véritables unités physiologiques, intermédiaires entre la cellule et la micelle. Telles sont les théories de la gemmule de Darwin, de la plastitude de Hæckel, de l'unité physiologique de Spencer, de l'idioblaste de Nægeli, de la pangène de de Vries, du plasome de Wiesner, que je cite d'après mon maître M. Henneguy (1896).

Récemment ces théories ont apparu en cytologie nerveuse. Ramon y Cajal (1907), à la fin d'un travail sur la régénération des nerfs, où sont consignés de nombreux faits pleins d'intérêt et bien difficiles à expliquer avec nos connaissances actuelles, a supposé l'existence de neurobiones. Les neurobiones, unités ultramicroscopiques, seraient doués de la propriété de se mouvoir, de s'accroître et de se diviser. Leurs variations expliqueraient les modifications physiologiques des cellules nerveuses et les faits si complexes et si incompréhensibles que vient de révéler l'étude des régénéréscences et des transplantations nerveuses.

M. Henneguy, dans son chapitre sur les théories cellulaires, conclut par ces mots : « Toutes les théories émises jusqu'ici..., pour si ingénieuses et bien échafaudées qu'elles soient, ne nous rappellent-elles pas le mot de Molière : *Opium facit dormire quia est in eo virtus dormitiva* »?

Le mot s'applique à la théorie de Cajal comme aux autres. Je crois ces théories tout au moins inutiles. Il est trop facile, en présence d'un fait inexplicable, de l'expliquer par des causes hypothétiques, invérifiables. Les neurobiones, comme tous les idioblastes précédents, rappellent trop le fameux homunculus,

des anciens embryologistes, qui cependant nous fait sourire. Rien ne nous empêcherait d'imaginer toute autre structure qu'il nous plairait, de lui donner les propriétés que nous voudrions et d'expliquer ensuite par là toutes les propriétés du système nerveux jusqu'aux phénomènes psychologiques y compris! Rappelons-nous qu'une théorie n'est valable què lorsqu'elle s'appuie sur des faits.

Mais je trouve à ces imaginations un autre danger. Elles pourraient nous faire croire que des questions irrésolues sont expliquées et nous donner une fausse certitude. Bien plus, elles sont infécondes puisqu'elles transposent dans le domaine de l'inconnaissable l'explication des phénomènes observables. Je crois donc qu'il vaut mieux les éviter, et se contenter de l'observation, sans se leurrer par des théories imaginatives. Sachons ce que nous savons et ce que nous ne savons pas.

Abandonnant les théories spéculatives, voyons ce qu'on connaît de la structure observable du cytoplasma. Là encore, les théories ne manquent pas : réticulaire, alvéolaire, filaire, granulaire, sphérulaire, etc. Elles sont trop connues pour que je les résume ici. Chacune d'elles provient de la généralisation, trop souvent hâtive, de résultats obtenus sur quelques espèces de cellules. Naturellement, elles ont été appliquées aux cellules nerveuses.

Dès 1837, Remak avait observé dans les fibres nerveuses des Vertébrés une structure fibrillaire; en 1844, Will décrivait la même structure dans les cellules et fibres nerveuses d'*Helix pomatia*. Ces observations étendues à de nombreuses cellules et fibres nerveuses et à quelques autres cellules ont été confirmées récemment par différentes méthodes.

En 1864, une structure réticulée fut décrite par Frommann, dans les cellules nerveuses principalement. Heitzmann (1873) généralisa les observations antérieures et admit que le protoplasma est formé d'une substance semi-fluide baignant un réseau fibrillaire. Van Gehuchten (1897) admit cette structure et distingua dans les cellules nerveuses un réseau : réseau plasminien de Carnoy, ou masse filaire de Flemming et une substance amorphe : enchylema de Carnoy, ou masse interfilaire de Flemming. Lugaro (1897), Levi (1897), Lenhossék (1898),

França (1898), **Ewing** (1898), **Cox** (1898), **Bühler** (1898) décrivent également une structure réticulée.

Voisine de la théorie réticulaire est la théorie du spongioplasma de **Leydig**. Elle n'en diffère qu'en ce qu'elle considère le réseau spongioplasmique comme substance de soutien et l'hyaloplasma comme ayant les fonctions importantes. **Nansen** (1886), **Rohde** (1891) soutinrent cette théorie pour les cellules nerveuses des Invertébrés et admirent que les fibrilles du réseau ne sont qu'une substance de soutien (Stutzgerüst).

Sans préciser le rôle de l'hyaloplasma et du spongioplasma, divers auteurs ont décrit une structure spongieuse. **Lenhossék** (1895-1897) admit que la substance fondamentale est formée de très petits granules produisant un aspect spongieux. **Flemming** (1895) décrivit également la substance intermédiaire comme finement granuleuse et d'aspect spongieux. **Cajal** (1896) conclut que le protoplasma nerveux est formé d'un réseau, le spongioplasma, et d'un suc cellulaire. **Marinesco** (1897) distingua une substance achromatique figurée, spongioplasma réticulé, et une autre amorphe, trophoplasma.

Les théories alvéolaire et granulaire, nées surtout de recherches sur les cellules glandulaires, ont eu moins de partisans parmi les neurocytologistes. Cependant, **Nissl** (1894) signala des granules, des filaments granuleux et des filaments lisses dans le cytoplasma. **Held** (1895) nia l'existence de fibrilles et décrivit une structure alvéolaire semblable à celle observée par **Bütschli**, les alvéoles (cytosponge et axosponge) étant entourées de neurosomes semblables aux bioblastes d'**Altmann**, **Auerbach** (1898) vit aussi la structure alvéolaire de **Bütschli** dans des cellules ganglionnaires spinales. **Apathy** (1897) admit également une structure alvéolaire.

Les théories sphérulaire de **Künstler** et granulaire d'**Altmann** qui jusqu'en ces derniers temps avaient eu peu de partisans, semblent être plus en faveur depuis la découverte des mitochondries de **Benda**. Ces mitochondries ont été récemment signalées dans les cellules nerveuses par divers auteurs. Nous en reparlerons plus loin.

Ainsi, nous ne possédons aucune connaissance précise sur la

structure du cytoplasma. Les opinions des divers auteurs sont discordantes. Et encore, n'avons-nous pas parlé ici de la substance chromatophile et des neurofibrilles qui compliquent beaucoup les structures! Faut-il essayer de concilier ces théories et dire avec **Kölliker** (1889) que les structures alvéolaire, vacuolaire, réticulaire sont des aspects réels mais variables du même protoplasma? Disons-nous avec **Dogiel** (1896) que la substance fondamentale est sans structure?

On a décrit dans les mêmes cellules nerveuses au moins cinq espèces de réseaux : réseau spongioplasmique, réseau neurofibrillaire, réseau canaliculaire de **Holmgren**, réseau de **Golgi**, réseau de **Kopsch**. Dans les mêmes cellules nerveuses, on a décrit de nombreuses granulations : grains chromatophiles, acidophiles, neutrophiles, pigmentaires, bâtonnets, cristalloïdes, sans compter les neurosomes de **Held**. Il semble difficile de loger toutes ces formations dans une même cellule! Il semble surtout impossible de concevoir la coexistence de cinq réseaux! Comment leurs mailles s'intriqueraient-elles? Quelle place resterait-il pour les grains? Nous voilà bien embarrassés.

Je crois que ces complications, ces impossibilités de structure sont dues à de multiples erreurs. J'en ai déjà parlé dans l'avant-propos. Tout d'abord, elles tiennent à ce qu'on a considéré comme vivant tout ce qu'on voit au microscope, tandis que beaucoup de ces structures peuvent être dues à des coagulations, des précipitations variées; ensuite elles tiennent à ce qu'on a considéré comme morphologiques tous les détails qu'on a observés sans se douter que certains d'entre eux peuvent être transitoires et n'apparaître que dans certaines conditions. Il est certain que si l'on faisait agir sur des cellules semblables toutes les substances chimiques dont nous disposons, on obtiendrait encore bien d'autres structures que celles qu'on a déjà décrites. Ces recherches ont déjà été entreprises par **Fischer** et par d'autres, elles auraient dû donner un peu plus de criticisme aux observateurs de structures nouvelles. Il ne s'agit pas d'augmenter la confusion où nous sommes en ajoutant à la cellule déjà surchargée de nouvelles structures plus ou moins certaines, ni surtout en bâtissant de nouvelles théories douteuses; il y en a

trop. Il faut avouer franchement que l'examen des cellules nerveuses vivantes ne nous montre rien ou presque rien; que cela ne prouve pas qu'il n'y ait aucune structure; que l'action des fixateurs montre une structure variable avec chaque fixateur; que cela ne prouve pas qu'elle préexistait; qu'une structure est forcément réticulaire, alvéolaire ou granuleuse suivant qu'on considère les mailles ou leur contenu; enfin que rien ne nous permet d'homologuer sûrement les divers grains et les divers réseaux obtenus par différentes méthodes. Si l'on ajoute que le fixateur pénètre dans la cellule par imbibition, qu'il se dilue et se modifie à mesure qu'il s'éloigne de la surface; si l'on se rappelle que les imprégnations métalliques peuvent être en partie artificielles et que c'est une règle bien connue en chimie physique que les métaux réduits se déposent souvent en précipités périodiques, nous concluons que notre connaissance de la structure de la cellule nerveuse est imprécise et que la cytologie est en ce moment dans l'état de confusion où se trouvait la chimie avant Lavoisier. Peut-être, bientôt, l'étude des colloïdes nous fournira-t-elle le fil conducteur, mais, en attendant, nous ne devons qu'accumuler des faits précis, bien observés, exactement notés, sans nous hasarder à des théories incertaines, invérifiables et dont une grande partie pour le moins est fausse.

Chez les Pulmonés que j'ai observés, les cellules nerveuses dilacérées dans le mucus ou la lymphe de l'animal ne montrent aucune structure cytoplasmique; seuls les grains de pigment, quand ils existent, sont nettement visibles à cause de leur plus grande réfrangibilité et de leur couleur verdâtre. Dans le cylindre on pourrait peut-être soupçonner une striation longitudinale peu nette, mais le corps cellulaire est trop épais pour qu'on y observe aucun détail; il est tout entier homogène, réfringent. Examiné à l'ultra-microscope, le cytoplasma ne montre également aucune structure; il est faiblement lumineux, beaucoup moins que le noyau. Cette homogénéité apparente n'est pas forcément réelle; il se peut que le cytoplasma contienne des substances diverses d'indices de réfraction très voisins, ce qui empêche de les voir. Dira-t-on que des substances de réfrangibilités très voisines, à tensions superficielles peu différentes,

seront forcément mélangées? A vrai dire, nous ne savons rien sur la disposition de complexes de substances en quantités aussi petites¹; les expériences de Bütschli ne peuvent pas nous renseigner à ce sujet puisqu'elles portent, comme l'a fait justement remarquer Hertwig, sur des substances non miscibles. L'examen des cellules vivantes dans leur liquide normal ne permet donc de définir que les granulations pigmentaires.

Examinées dans un liquide soi-disant indifférent, tel que l'eau physiologique à 7,5 p. 1 000, les cellules montrent une striation cytoplasmique un peu plus nette. Cette striation est-elle l'indice d'une structure normale? Nous n'en savons rien. En effet, l'eau salée soi-disant isotonique peut produire une légère différence de réfrangibilité entre deux substances cytoplasmiques mais elle peut tout aussi bien, soit par son action légèrement anisotonique, soit par le sel qu'elle contient, produire un coagulum, ou tout au moins la dissociation d'un mélange préalablement existant.

Observées dans un mélange de solution physiologique à 7,5 p. 1 000 et de bleu de méthylène, les cellules nerveuses montrent une structure cytoplasmique un peu plus détaillée. **Mac Clure**, employant cette méthode, a vu « the cell body appears to be stained a much deeper blue than the axis-cylinder process, which should still remain lightly stained. » La figure qu'il donne de cet aspect me semble un peu schématique; cependant, on observe bien dans le corps cellulaire une coloration bleue intense; la striation du cytoplasma semble assez nette sans qu'on puisse affirmer s'il s'agit de fibrilles ou de chaînes de granulations. La coloration devient peu à peu plus foncée et envahit le noyau, si bien qu'au bout d'un certain temps, la cellule tout entière forme une masse bleu foncé. Cet aspect est au moins aussi douteux que celui observé dans l'eau physiolo-

Hoffmeister (1899) et plus récemment **Mann** (1906) ont conclu, de recherches microchimiques, que le protoplasma est un complexe d'albuminoïdes et d'autres substances telles que les lipoides en solution colloïdale; certaines réactions peuvent (et doivent même d'après **Hoffmeister**) y produire des structures figurées : vacuoles à parois hémiperméables. **K. C. Schneider** arrive à une conclusion voisine et soutient que le protoplasma est un mélange d'albuminoïdes et de lipoides renfermant des grains presque ultramicroscopiques, les tagmes, analogues aux micelles de **Nægeli**.

gique seule, car aux causes d'incertitudes dues à la solution de sel s'ajoutent celles du bleu de méthylène, couleur d'aniline peut-être légèrement toxique, en tout cas substance chimique à réactions inconnues sur le cytoplasma.

L'étude des fixateurs ordinairement employés en cytologie ne pourra pas, bien entendu, éclaircir ce problème de la structure du cytoplasma vivant. Bien plus, ils montreront des structures très variables : granuleuse, spongieuse, réticulée.

L'alcool, le liquide de Gilson, celui de Bouin, le formol montrent avec une netteté variable un aspect réticulé du cytoplasma. Dans les cellules traitées par ces fixateurs, le cytoplasma présente un réseau à mailles polygonales plus grandes à la périphérie que près du noyau; les points nodaux semblent formés de petits grains qu'on peut assimiler, comme nous le verrons, aux corps chromatophiles; ces grains peuvent donner au réseau un aspect spongieux. Remarquons que l'alcool et le formol sont employés dans la plupart des méthodes neurofibrillaires, qu'on y ajoute souvent de l'ammoniaque ou du molybdate d'ammoniaque qui dissolvent les grains nodaux et qu'ainsi l'on prépare un réseau à filaments lisses.

Les liquides de Flemming, de Lindsay, de Laguesse, mais surtout le premier, montrent une structure un peu différente. On observe alors dans le cytoplasma les « spindles » de **Mac Clure**. Le corps cellulaire semble formé de granules irréguliers, allongés, disposés en couches irrégulièrement concentriques entre la membrane nucléaire et la surface cellulaire; ces granules, mal séparés par de petits espaces plus clairs, donnent au cytoplasma un aspect granuleux, strié, difficile à définir. **Mac Clure** dit très justement : « The contrast between their manner of staining and that of the surrounding structures is so slight, that one cannot determine their character with sufficient definiteness to regard them as such ». En effet, on ne peut dire si le réseau obtenu par d'autres méthodes correspond aux granules ou à la substance intergranulaire que montrent les fixateurs chromosmiques.

Enfin, la méthode de **Benda** et surtout le liquide d'**Apathy**

donnent au cytoplasma une structure si finement granuleuse qu'il paraît presque homogène.

Comment reconnaître dans des structures si variées les neurofibrilles, les corps chromatophiles, sans compter le spongioplasma, l'hyaloplasma, les granules d'Altmann, etc.?

Athias (1905), qui a fait des remarques semblables sur les cellules nerveuses des Vertébrés dit : « Devemos em vista d'estes factos, admittir que è uma estrutura preexistente nas cellulas nervosas vivas? A meu vêr, não se pode dar ainda uma resposta affirmativa a esta pergunta, embora a diversidade de methodos que pôem aquella estrutura (reticulada) em evidencia, com maior ou menor clareza, pareça de molde à fazer considerar esta hypothese como acceitavel. »

Quoi qu'il en soit de la structure réelle inconnue du cytoplasma, nous pouvons décrire les aspects obtenus par diverses méthodes de fixation et de coloration. Je sais bien que de telles observations sont incertaines, que des résultats obtenus certains seront peut-être reconnus vrais, d'autres faux, d'autres encore sans valeur morphologique mais non sans valeur chimique. En attendant que l'avenir fasse le tri de nos observations et qu'il éclaircisse cet obscur problème, nous devons nous résigner à n'accumuler que des faits sans espoir immédiat de connaître leur valeur. Mais nous devons savoir que nous sommes dans l'incertitude et ne pas nous leurrer constamment de théories nouvelles, aussitôt ébranlées qu'édifiées.

Puisque toutes les structures que nous observons se ramènent à des grains et à des réseaux, nous étudierons successivement ceux-ci puis ceux-là.

Réseau spongioplasmique. — L'étude précédente de la structure du cytoplasma renferme les principaux faits que nous connaissons sur le réseau spongioplasmique. Nous avons vu qu'il apparaît nettement après l'action de certains fixateurs, qu'il est formé de mailles plus fines et plus serrées près du noyau qu'à la périphérie, qu'il semble présenter à ses points nodaux des granulations chromatophiles. En étudiant la membrane nucléaire, nous avons vu les rapports qu'il présente avec

celle-ci. Ses mailles périnucléaires sont souvent si petites et si empâtées de substance chromatophile que son observation devient impossible. Par contre, lorsque la cellule augmente de volume et est atteinte de chromatolyse, le réseau devient net et ses mailles se dilatent assez fortement. On l'observe particulièrement bien dans les cellules (fixées au liquide de Bouin) d'*Helix* asphyxiés par immersion pendant un jour et demi environ.

Dans le cône d'origine du cylindraxe, les mailles du réseau spongioplasmique s'allongent, s'orientent vers le cylindraxe et se continuent avec les fibrilles de celui-ci.

Comme nous aurons à revenir sur sa disposition au sujet des neurofibrilles et de la substance chromatophile, je n'en parlerai pas plus longuement en ce moment.

Réseau neurofibrillaire. — **Remak** fut le premier, je crois, à observer dans les cellules nerveuses une structure fibrillaire. Après lui un grand nombre d'auteurs décrivirent un aspect fibrillaire de la cellule nerveuse, tout en lui attribuant des significations très variables¹. Mais ce fut **Apathy** qui réussit le premier à mettre en évidence les neurofibrilles par une méthode élective.

Apathy décrit chez les *Hirudinées* un réseau intracellulaire entourant le noyau et n'arrivant pas à la surface cellulaire. De ce réseau partent plusieurs fibrilles, toutes fines dans les cellules sensibles, dont une centrale plus épaisse dans les cellules motrices. Ces fibrilles vont à la peau, aux organes, aux muscles; certaines se divisent et s'anastomosent dans le neuropile et y forment un réseau élémentaire diffus. Ces fibrilles « primitives », comme les nomme **Apathy**, sont formées de fibrilles « élémentaires » qu'on aperçoit quand elles se ramifient. Elles forment

Nansen, **Leydig**, etc., avaient admis que l'hyaloplasma seul est conducteur et que les fibrilles sont une substance de soutien; par contre, **Apathy**, **Monckeberg** et **Bethe** attribuent aux neurofibrilles seules la propriété conductrice parce que seules elles passeraient dans les étranglements de **Ranvier**; **Cajal**, se basant surtout sur le fait de la grande variabilité physiologique et pathologique du réseau neurofibrillaire, n'admet pas l'hypothèse d'**Apathy** et de **Bethe**; d'autre part, **Retzius**, **Marinesco**, **Wolff** (1903) et plus récemment **Varwinge** (1906) ont observé que l'hyaloplasma accompagne les neurofibrilles au niveau des étranglements de **Ranvier**, rendant ainsi possible la théorie de **Scheifferdecker**, **Wolff**, **Verworn**, que le neuroplasma tout entier est conducteur.

l'élément conducteur essentiel et sont continues dans toute l'étendue du système nerveux. Ces observations conduisent **Apathy** à ne considérer les cellules nerveuses que comme de simples organes placés sur leur parcours et destinés à produire un certain tonus. **Apathy** étendit ses observations aux **Lombrics** et aux **Poissons** chez qui il retrouva des fibrilles fines dans les racines postérieures et des fibrilles plus grosses dans les racines antérieures motrices. Les résultats obtenus par **Apathy**, en ce qui concerne la disposition des neurofibrilles dans les cellules nerveuses des **Hirudinées**, ont été confirmés par **Bethe**, **Prentiss**, **Cajal**, etc., avec des méthodes différentes. Les hypothèses d'**Apathy** relatives à la continuité des neurofibrilles ont été plus discutées. Nous en parlerons plus longuement à propos de la théorie du neurone.

Bethe (1898), par une méthode de son invention, étudia les neurofibrilles des **Vertébrés**. Dans la plupart des cellules nerveuses, il vit des neurofibrilles indépendantes passant d'un prolongement à un autre sans former de réseau, certaines même ne pénétreraient pas dans le corps cellulaire. Ces fibrilles, seul élément conducteur, se continueraient sans interruption dans tout le système nerveux. Chez les **Invertébrés**, **Bethe** admet un déplacement progressif du réseau : les **Cœlentérés** auraient un réseau endocellulaire, les **Vers** un réseau endocellulaire et un extracellulaire, les **Crustacés** surtout un réseau extracellulaire; les **Vertébrés** enfin auraient un réseau exclusivement extracellulaire. Les observations de **Bethe** ont été contredites par **Cajal** qui les attribue à un défaut de technique. Quant à la théorie du déplacement phylogénétique du réseau, elle n'est rien moins que prouvée, comme on le verra bientôt.

Donaggio (1900), par une méthode nouvelle, étudia les cellules nerveuses des **Vertébrés** et y décrit deux sortes de neurofibrilles, les unes, les moins nombreuses, indépendantes, traversant la partie périphérique du corps cellulaire, les autres, qui sont seules présentes dans beaucoup de cellules, formant un réseau. Ce réseau, à mailles polygonales plus denses autour du noyau, se continue avec les neurofibrilles des prolongements. Ce réseau aurait, d'après **Donaggio**, une grande importance physiologique.

Simarro (1900), par une autre méthode, décrit dans les cellules de la moelle des Mammifères deux sortes de neurofibrilles, les unes périphériques grosses, sinueuses, les autres centrales, fines, réunies en faisceaux, mais toutes sans anastomoses.

Semi Meyer (1902), par une nouvelle méthode, étudia les neurofibrilles des cellules nerveuses de Mammifères et d'Oiseaux. Ces neurofibrilles sont si abondantes dans le corps cellulaire qu'il est impossible de savoir si elles le traversent ou si elles s'y terminent.

En 1903, trois nouvelles méthodes apparurent, celles de **Rossi**, de **Bielschowsky** et de **Cajal**.

Rossi, grâce au chlorure d'or, vit dans les cellules de la moelle et des ganglions spinaux de l'Homme un réseau fibrillaire à mailles triangulaires, quadrangulaires ou polygonales, plus larges dans les grandes cellules que dans les petites, plus serrées autour du noyau. Dans certaines cellules, le réseau occupe tout le corps cellulaire, dans d'autres, il ne va pas jusqu'à la périphérie; il se continue toujours avec les fibrilles du cylindrax.

Bielschowsky vit des fibrilles semblables à celles de **Bethe** dans certaines cellules, un réseau compliqué dans d'autres.

Ramon y Cajal établit les faits suivants qui furent confirmés en grande partie par **Van Gehuchten**, **Marinesco**, **Athias**, **Michotte**, etc. Les neurofibrilles imprégnées par la méthode à l'argent réduit se présentent comme des filaments bruns ou noirs, lisses, plus ou moins épais et sinueux. Ils sont parallèles dans les prolongements cellulaires; ils s'écartent et se divisent à leur entrée dans le corps cellulaire. Dans le cytoplasma, les neurofibrilles présentent deux types : fasciculé et réticulé, entre lesquels d'ailleurs existent de nombreuses formes de passage. Dans les cellules du type fasciculé, les neurofibrilles sont réunies en faisceaux allant d'un prolongement à un autre; ces fibrilles, que **Cajal** appelle primaires et qui correspondent à celles observées par **Bethe**, sont reliées entre elles par d'autres fibrilles beaucoup plus fines que **Cajal** nomme secondaires. Dans les cellules du type réticulé, les fibrilles se divisent à leur entrée dans le corps cellulaire et perdent leur individualité pour former

un réseau à mailles polygonales. Au niveau des ramifications dendritiques, les fibrilles se divisent et leurs prolongements sont alors souvent réunis par un ou plusieurs ponts fibrillaires auxquels **Bethe** faisait jouer un grand rôle, n'ayant pas vu leur continuité avec les neurofibrilles provenant du corps cellulaire.

En 1904, **Joris**, par une nouvelle méthode au chlorure d'or, vit que, chez les Mammifères, les neurofibrilles forment un réseau intracellulaire ou traversent le corps cellulaire sans s'anastomoser, ou présentent un aspect intermédiaire, la région périnucléaire étant réticulée, la périphérique fasciculée. Dans les prolongements, toutes les neurofibrilles ne convergent pas vers la cellule; elles l'évitent en traversant un tronc protoplasmique important ou en parcourant partiellement les ramifications lointaines. Hors des cellules, les neurofibrilles sont toutes en continuité.

Enfin, depuis 1904, quelques nouvelles méthodes ont été décrites (**Moreno**, de **Nabias**, **Sand**, etc.) sans faire l'objet de recherches étendues.

Dans l'exposé précédent, je n'ai parlé que des travaux de ceux qui ont employé une méthode nouvelle. L'exposé de toutes les recherches sur les neurofibrilles faites en ces dernières années nécessiterait une bien plus grande étendue.

J'ai laissé systématiquement de côté les opinions des auteurs sur les terminaisons neurofibrillaires et sur les réseaux péricellulaires. La question de la continuité ou de la contiguïté des neurofibrilles sera mieux à sa place, à mon avis, dans le chapitre consacré aux théories de l'histologie nerveuse. Les réseaux péricellulaires feront l'objet d'une étude distincte qu'on trouvera plus loin.

La question des neurofibrilles intracellulaires est donc controversée. Les fibrilles sont-elles indépendantes ou anastomosées? Quelle est la forme du réseau? Les auteurs, ou plutôt les méthodes, ne sont pas d'accord sur ces points.

Pour me faire une opinion, j'ai essayé plusieurs méthodes sur divers Vertébrés et Invertébrés.

Chez les Vertébrés, dont je m'occuperai d'abord, j'ai employé les méthodes d'**Apathy**, de **Bethe**, de **Cajal** et de **Bielschowsky**.

Tout d'abord, je dois répéter que l'examen *in vivo* ne montre rien. Nous ne pouvons donc nous prononcer sûrement sur l'existence réelle des neurofibrilles. Reste l'examen des cellules fixées suivant diverses méthodes neurofibrillaires. La méthode d'Apathy ne m'a donné aucun résultat : elle fixe très bien les tissus mais elle ne m'a jamais permis de mettre en évidence la moindre neurofibrille. La méthode de Bethe ne m'a fourni que des résultats très inconstants : le plus souvent les tissus présentent des précipités irréguliers dus vraisemblablement à l'imprégnation de dépôts de molybdate d'ammoniaque par le bleu de toluidine. Les méthodes de Cajal et de Bielschowsky sont moins incertaines et permettent d'obtenir assez facilement des aspects de réseaux neurofibrillaires. Mais il faut remarquer qu'elles emploient toutes deux des fixateurs très imparfaits et producteurs de réseaux : l'alcool aggravé d'ammoniaque ou le formol. Ces fixateurs sont de ceux qui montrent le mieux le réseau spongioplasmique. Le dépôt d'argent réduit ne se fait-il pas simplement sur les mailles de ce réseau ? Si les neurofibrilles sont lisses après l'action de l'ammoniaque qui dissout la substance chromatophile, elles sont parfois granuleuses après la fixation par l'alcool seul ou le formol et leur aspect est alors très voisin de celui du réseau spongioplasmique étudié par les méthodes ordinaires.

D'autre part, le nitrate d'argent, déposé sur une lame de verre et réduit donne un précipité d'argent en réseau ; Herrera et d'autres ont obtenu ainsi des aspects de cellules nerveuses. La question ne se pose pas pour nous de savoir si ces précipités sont comparables aux cellules nerveuses, mais bien si les réseaux que nous étudions dans les cellules nerveuses ne sont pas comparables à ces précipités chimiques.

Enfin, les méthodes d'imprégnation à l'argent réduit sont très inconstantes. Non seulement l'aspect du réseau varie avec la durée et la température des réactions, la nature, la pureté et la concentration des réactifs, mais encore avec la distance à la surface d'imprégnation. Cajal signale dans les pièces imprégnées l'existence d'une zone superficielle où les cellules sont noires et opaques, puis d'une zone médiane utile où les cellules sont

café sombre, café clair, rouge marron, rouge brique, orangé gris, enfin d'une zone profonde jaune où les cellules ne sont plus imprégnées¹. J'ai observé que la forme du réseau neurofibrillaire varie avec la distance de la cellule à la surface d'imprégnation. Ainsi, dans des coupes de la moelle cervicale du Chien, j'ai décrit et figuré (1906) des cellules noires semblables à celles que montre la méthode de Golgi, d'autres à fibrilles épaisses rarement anastomosées rappelant les figures de Bethe, d'autres à réseau de Cajal formé de fibrilles primaires épaisses et continues et de fibrilles secondaires minces et anastomosées, d'autres enfin à réseau de Donaggio à mailles polyédriques et petites. J'ai retrouvé les mêmes aspects dans l'écorce cérébrale.

Faut-il conclure que le réseau fibrillaire des cellules nerveuses des Vertébrés est artificiel? Faut-il l'identifier au réseau spongioplasmique? Tout ce qu'on peut dire, c'est que les cellules nerveuses vivantes semblent homogènes, que les fixateurs des méthodes à l'argent réduit sont ceux qui font le mieux apparaître le réseau spongioplasmique, que dans certains cas le réseau neurofibrillaire semble comparable à ce dernier. Je ne puis que reproduire l'opinion que j'exprimais l'an dernier (1907) :

« Les méthodes neurofibrillaires nous apprennent tout d'abord que la cellule nerveuse est argentophile et que, dans le protoplasma de cette cellule, certaines substances semblent plus argentophiles que le reste. Nous ne savons pas actuellement la cause de cette affinité de la cellule nerveuse pour l'argent réduit.

« Les méthodes neurofibrillaires nous montrent que, dans la cellule nerveuse, l'argent réduit se dépose en grains alignés donnant l'apparence de filaments plus ou moins continus. Cette disposition est-elle purement artificielle? On sait en quelles erreurs peuvent induire les précipitations d'argent. L'argent réduit forme facilement des réseaux et des fibrilles, même dans un milieu homogène, on a déjà signalé certains artifices produits par la méthode de Golgi; récemment certains microbiolo-

1. A la limite de cette zone et de la précédente, les cellules ne montrent plus imprégnées que les fibrilles et les terminaisons péricellulaires.

gistes (**Saling**, **Walter Schultze**) nous ont mis en garde contre les *Silberspirochaetes*, les Spirochaetes d'argent produits par la méthode de **Cajal** ou celles qui en sont dérivées. Les neurofibrilles sont-elles des neurofibrilles d'argent? Je ne le crois pas; je crois que les divers aspects obtenus par les auteurs sont les aspects plus ou moins modifiés d'une structure réelle qui n'est autre que la structure spongioplasmique, visible par les méthodes histologiques ordinaires¹. En effet, en observant des coupes de tissu nerveux traité par la méthode de **Bielschowsky**, on peut voir tous les passages d'une structure fibrillaire à une structure réticulaire à mesure qu'on s'éloigne de la surface d'imprégnation, c'est-à-dire à mesure que la réduction du nitrate d'argent a été moins brusque, moins violente. Le réseau des cellules les moins imprégnées est formé de petites mailles semblables comme taille et comme disposition aux mailles du réseau spongioplasmique. Ce réseau spongioplasmique existe-t-il dans la cellule vivante ou est-il formé après la mort par coagulation des albuminoïdes du protoplasma? La question est difficile à résoudre.

« Cette opinion que le réseau neurofibrillaire est un aspect argentique du réseau spongioplasmique est d'autant plus vraisemblable qu'il est difficile de concevoir logiquement la coexistence de réseaux multiples au sein d'un même protoplasma². »

On a étudié les variations des neurofibrilles dans les cellules nerveuses; certains auteurs ont cherché leur mode d'apparition chez l'embryon, d'autres leurs modifications et leurs altérations dans divers états physiologiques et pathologiques.

Besta (1904) a le premier obtenu l'imprégnation des neurofibrilles dans des embryons très jeunes : dès la 65^e heure d'incubation chez le Poulet, il a pu déceler des neurofibrilles dans les

1. On pourrait supposer que la nature du réseau varie avec le fixateur employé, chacun coagulant en réseau telle ou telle partie du protoplasma. Il ne semble pas qu'il en soit ainsi : la plupart des réactifs font apparaître la même structure réticulée, d'une manière plus ou moins apparente, comme le montrent les rapports du réseau avec la substance chromatophile et le pigment.

2. Récemment, **Jädesholm** (1905) a soutenu l'opinion inverse que l'aspect le plus réel des neurofibrilles est celui que montre la méthode de **Bethe** et que le plus artificiel est celui de **Donaggio**, ceux de **Bielschowsky** et de **Cajal** étant intermédiaires. **Economo** (1906) pense également que la méthode de **Bethe** est la plus exacte, mais il place la méthode de **Donaggio** avant celle de **Cajal**.

neuroblastes les plus externes des racines antérieures. D'après lui, les neurofibrilles se différencient dans le cytoplasma qui entoure le noyau sous forme de filaments allant d'un prolongement à l'autre, puis apparaît un réseau périnucléaire très fin à mailles irrégulières en même temps que les prolongements des divers neuroblastes se soudent en un syncytium neurofibrillaire.

Cajal (1904) a obtenu l'imprégnation des neurofibrilles du Poulet à partir du 10^e jour d'incubation; il remarque que la phase d'imprégnation ne correspond pas forcément à la phase de formation. D'après l'ordre d'apparition des neurofibrilles, il essaie de formuler les lois qui régissent l'antériorité de l'imprégnation du réseau neurofibrillaire : les cellules motrices s'imprègnent les premières, puis les cellules sensibles, enfin les cellules sympathiques et celles d'association.

La Pagna (1904) a également vu le réseau neurofibrillaire n'apparaître qu'au 10^e jour d'incubation dans les cellules médullaires du Poulet. Il admet que les neurofibrilles sont d'abord indépendantes et ne forment de réseaux qu'au moment où les cellules se réunissent en syncytiums.

Fraguito (1904-1907) a une autre conception de leur origine. Pour lui, les neurofibrilles imprégnées dans les stades jeunes ne sont que des filaments de neurosponge. La cellule nerveuse se forme par fusion de plusieurs neuroblastes : la plus grande partie des neuroblastes secondaires formerait une zone fibrillogène qui se transformerait tardivement en réseau neurofibrillaire.

Held (1903), chez de jeunes embryons de Canard et de Souris, a vu le réseau neurofibrillaire apparaître d'abord dans une partie du cytoplasma voisine du noyau, d'un seul côté de la cellule.

Joris (1904) a observé chez les embryons de Poulet de 5 jours une formation filamenteuse extra-cellulaire, reliant les neuroblastes, qui donnerait par sa multiplication les neurofibrilles définitives visibles seulement à partir du 16^e jour.

Collin (1906) arriva aux conclusions suivantes : le système des fibrilles longues est développé avant le réseau; les fibrilles longues périphériques s'anastomosent en réseau; l'apparition des neurofibrilles précède celle des corps de Nissl.

Stewart Paton (1907) admit que les neurofibrilles apparaissent chez les embryons de Vertébrés, quand beaucoup sinon toutes les cellules de la moelle sont en intime connection; la fibrillation commence en même temps près des noyaux cellulaires, à la sortie de la racine ventrale, entre la corde et le myotome, dans le myotome même. Les fibrilles sont d'abord parallèles et sans connexions, le neuroréticulum n'apparaît que plus tard ¹.

Comme on le voit par l'analyse de ces quelques travaux, la question de l'origine des neurofibrilles n'est pas encore résolue; on ne sait encore exactement ni leur date ni leur mode d'apparition. Je n'ai pas fait d'observations sur ce sujet.

La question des variations physiologiques et pathologiques des neurofibrilles a provoqué un plus grand nombre de travaux ². **Cajal** et **Tello** (1904) ont les premiers signalé une curieuse transformation des neurofibrilles chez le Lézard en hibernation: tandis qu'à la température de 30°, les neurofibrilles sont fines et nombreuses, elles sont rares et épaisses chez l'animal refroidi et hibernant. **Cajal** et **D. Garcia** (1904) ont peu après décrit les lésions du réseau neurofibrillaire pendant la rage; **Marchand**, **Dagonet**, **Marinesco**, etc., ont signalé des modifications des neurofibrilles dans divers états pathologiques. **Dustin** (1906) a publié un travail très complet sur les changements de la structure neurofibrillaire en rapport avec l'âge et l'activité fonctionnelle des animaux et a décrit les modifications suivantes des neurofibrilles:

Hyperactivité.	$\left\{ \begin{array}{l} \text{Multiplication.} \\ \text{Affinement.} \\ \text{Diminution de chromaticité.} \end{array} \right\}$	des neurofibrilles.
État normal.		
	I. Hyperaffinité argentique.	
Hypoactivité.	$\left\{ \begin{array}{l} \text{II.} \\ \text{III.} \\ \text{IV.} \end{array} \right\}$	Type A : formation de fuseaux primitifs continus.
		Type B : épaississements en cordonnets.
		Formation de fuseaux secondaires isolés.
		État grumeleux.

1. **Meves** (1907) admet que les neurofibrilles se forment de mitochondries disposées en files; **Lache** (1905) a également soutenu que les neurofibrilles sont formées de neurosomes alignés.

2. On les trouvera pour la plupart résumés dans la publication de **Modena** (1907).

Nous reviendrons plus loin sur les détails de certaines de ces recherches, mais nous pouvons dire immédiatement que tous ces auteurs arrivent à des résultats voisins, tous admettent que les neurofibrilles sont des éléments très modifiables, sensibles aux variations comme la substance chromatophile¹.

Par contre, **Donaggio** et ses élèves, ayant examiné le réseau neurofibrillaire d'animaux soumis à diverses lésions ou intoxications (inanition, empoisonnements, section de nerfs, compression d'artères, etc.) arrivent à cette conclusion que le réseau neurofibrillaire intracellulaire est très résistant, contrairement à la substance chromatophile qui réagit à la moindre variation du milieu, et **Donaggio** admet qu'il faut l'association de deux facteurs au moins (froid et inanition par exemple) pour provoquer des lésions graves du réseau : formation de rubans, de boucles, de tourbillons homogènes, lésions très différentes de celles signalées par les auteurs qui emploient la méthode de **Cajal**.

J'ai eu l'occasion d'étudier les variations du réseau neurofibrillaire chez des Chiens insomniaques, inanitiés, gâteux. Dans ces recherches, entreprises avec **H. Piéron**, je n'ai pas voulu me prononcer sur les variations physiologiques du réseau tant elles sont inconstantes et tant les causes d'erreurs sont nombreuses. Cependant, certaines observations m'ont fourni quelques indications utiles. Tel est le cas des cellules à noyau ectopique.

J'ai déjà dit que, dans certaines conditions physiologiques ou pathologiques, sous certaines influences inconnues, le noyau des cellules nerveuses peut se déplacer et se rapprocher de la surface cellulaire; de central qu'il était, il devient excentrique. Dans les cellules pyramidales de l'écorce cérébrale présentant un noyau ectopique, le réseau neurofibrillaire, quand il est imprégné, est intact; il est plus dense autour du noyau, plus lâche dans la région éloignée de celui-ci; on n'observe ni fragmentation des neurofibrilles, ni diminution de leur nombre, ni leur accumulation ou leur épaissement dans la mince bande protoplasmique située du côté du déplacement. Le réseau neuro-

1. Le fait admis par **Marinesco**, que l'achromatolyse est beaucoup plus grave que la chromatolyse, est contraire à cette conclusion.

fibrillaire est, comme à l'état normal, disposé concentriquement à la surface nucléaire et à la surface cellulaire, les mailles étant plus petites et le réseau plus dense autour du noyau.

Ce fait montre d'abord que le réseau neurofibrillaire est beaucoup moins modifiable que la substance chromatophile; en effet, les cellules à noyau ectopique sont généralement en chromatolyse. Il faut donc admettre avec **Donaggio** que le réseau neurofibrillaire est plus résistant que la substance de **Nissl** et que la fibrillolyse est plus difficile à provoquer que la chromatolyse. Ce fait est en contradiction avec l'opinion de beaucoup d'auteurs et entre autres avec celle de **Marinesco**, qui admet que, à l'état normal, le noyau est maintenu en place par les neurofibrilles et que son déplacement est en rapport avec une dissolution brusque de la substance chromatophile et une altération du réseau neurofibrillaire.

Mais si le réseau neurofibrillaire nous apparaît comme très stable, il devient alors difficile d'expliquer le déplacement du noyau vers la périphérie. On ne peut admettre que le noyau arrive à passer par des mouvements amœboïdes à travers les mailles du réseau; il présente toujours en effet une forme sphérique ou ellipsoïdale, sans aucune lobulation. On ne peut non plus supposer que le noyau se déplace en écartant et distendant les neurofibrilles longitudinales (neurofibrilles primaires de **Cajal**), puisqu'elles sont réunies, après comme avant son passage, par de nombreuses neurofibrilles unissantes (neurofibrilles secondaires de **Cajal**) et que les mailles du réseau ainsi formé ont un diamètre moindre que celui du noyau. On pourrait, il est vrai, expliquer le déplacement du noyau en admettant, avec **Cajal**, que les neurofibrilles ne sont pas des filaments fixes, stables, mais un appareil contractile, amœboïde, de structure comparable à celle du protoplasma des poils staminaux de *Tradescantia*. Mais on ne peut songer à rapprocher deux structures aussi différentes, l'une visible *in vivo*, polymorphe, variant d'un instant à l'autre, formée de mailles irrégulières, de filaments d'épaisseur variable, l'autre visible seulement après l'action complexe de réactifs, de forme constante et régulière,

tout au moins chez les animaux observés dans leurs conditions habituelles de vie.

Nous sommes donc tenté d'admettre une des conclusions suivantes : ou bien le réseau neurofibrillaire est un produit de coagulation *post-mortem* des albuminoïdes cytoplasmiques par action d'un liquide fixateur, ou bien, si le réseau neurofibrillaire est réel, c'est une substance visqueuse, identique au spongioplasma, disposée en réseau à mailles concentriques aux surfaces nucléaire et cellulaire.

Toutes nos recherches sur les Vertébrés nous ont ainsi amené à la même opinion : le réseau neurofibrillaire est vraisemblablement un artifice ou un aspect argentique du spongioplasma. Examinons maintenant les Invertébrés.

Apathy (1897) fut, comme nous l'avons dit, le premier à employer une méthode élective de coloration des neurofibrilles. Dans les ganglions nerveux de la Sangsue, il décrivit deux sortes de cellules, les unes grandes qu'il considéra comme sensibles, les autres petites qu'il supposa motrices. Dans les grandes, les neurofibrilles forment un réseau à mailles allongées occupant surtout la zone périphérique ; les plus gros filaments, périphériques, ont une direction méridienne et sont joints par d'autres plus minces transversaux ou obliques ; les fibrilles partant du réseau convergent et se réunissent dans le cône d'origine de l'axone ; dans le prolongement, elles sont peu nombreuses et parallèles. Les petites cellules ont deux réseaux, l'un interne ou périnucléaire, l'autre externe ou périsomatique ; le réseau interne a des filaments épais et des mailles petites, l'externe à des fibrilles minces formant des mailles larges et irrégulières : du réseau interne part une grosse neurofibrille qui entre dans le prolongement en décrivant des sinuosités, du réseau externe partent quelques fibrilles minces qui courent dans le prolongement autour de la grosse neurofibrille.

Bethe (1898) décrivit chez *Carcinus maenas* un réseau neurofibrillaire occupant tout le cytoplasma ; il confirma les observations d'Apathy sur la Sangsue : enfin, il émit son hypothèse sur le déplacement phylogénétique du réseau neurofibrillaire, dont nous avons déjà parlé. Le réseau exclusivement endocellulaire

chez les animaux inférieurs deviendrait exclusivement extracellulaire chez les Vertébrés.

Götz (1899) retrouva chez *Astacus* le réseau décrit par Bethe chez *Carcinus*.

Bochenek (1900) arriva à colorer par la méthode d'Apathy le réseau neurofibrillaire d'*Helix pomatia*, formé de mailles irrégulières occupant tout le corps cellulaire. Nous reviendrons plus loin sur ce travail.

Cajal (1903) obtint par sa méthode l'imprégnation des neurofibrilles de la Sangsue. Cela lui permit de confirmer la description d'Apathy et de signaler des formes de transition entre les grosses et les petites cellules. Il s'éleva contre les conceptions d'Apathy sur les fibrilles élémentaires et sur la continuité des neurofibrilles dans le neuropile.

Azoulay (1904) imprégna par la méthode de Cajal les neurofibrilles des cellules nerveuses situées autour du tube digestif de la Sangsue et y retrouva des réseaux semblables à ceux décrits dans les ganglions nerveux.

Cajal (1904) décrivit chez *Lumbricus* un réseau neurofibrillaire semblable à celui signalé par Bochenek chez les Gastéropodes, formé de mailles polygonales qui s'allongent vers le ou les prolongements pour y former quelques fibrilles. Apathy avait décrit chez le même animal cette structure, très différente de celle des cellules nerveuses d'Hirudinées.

Moreno (1905), par une méthode qui ne diffère guère de celle de Cajal que par l'adjonction du radium (et le radium semble n'avoir aucune influence) imprégna les neurofibrilles dans les ventouses de quelques Céphalopodes.

Gemelli (1905), par de nouvelles méthodes, modifications de celles de Cajal et de Kaplan, put mettre en évidence le réseau neurofibrillaire chez *Serpula contortupl.*, *Nereis regia*, *Lumbricus agricola*, *Arenicola*. Il décrivit dans ce prolongement cellulaire quelques filaments minces (2 à 10), lisses, uniformes, se bifurquant à l'entrée dans le corps cellulaire et s'anastomosant pour former un appareil réticulaire endocellulaire très compliqué, à mailles polygonales irrégulières, distant de la surface cellulaire.

En 1906, j'ai pu imprégner les neurofibrilles d'*Helix pomatia* par la méthode de Bielschowsky et confirmer les observations de Bochenek faites par la méthode d'Apathy.

Rina Monti (1907), employant la méthode de Cajal et celle de Bielschowsky, a observé le réseau neurofibrillaire de divers Coléoptères : réseau à mailles polygonales ou anneaux concentriques au noyau.

Les quelques études entreprises jusqu'ici sur les cellules nerveuses des Invertébrés ont donc montré deux types principaux de structure neurofibrillaire : le type à réseau interne distant du noyau et de la surface cellulaire, qu'on retrouve chez les Hirudinées par les méthodes d'Apathy, de Bethe, de Cajal; le type à réseau occupant tout le cytoplasma observé chez le Lombric par les méthodes d'Apathy et de Cajal, chez les Pulmonés par les méthodes d'Apathy et de Bielschowsky, enfin dans certaines cellules d'Insectes.

Le deuxième type de réseau concorde assez bien avec l'hypothèse que le réseau neurofibrillaire est un aspect argentique du spongioplasma, mais il n'en est pas de même du premier. Faut-il dire avec Golgi : « Io non credo che la struttura fibrillare e reticolare di Bethe e di Donaggio si possa identificare con la struttura illustrata da Apathy nelle cellule nervose dei Vermi; ne credo si possa senz'altro ammettere che tutte le fibrille e le strutture reticolari, e piu specialmente, quelle interne, da questi due autori descritte, sieno con sicurezza riferibili a neurofibrille e rispettivamente a reticoli da natura nervosa ». Le réseau des Hirudinées est-il le vrai réseau neurofibrillaire? Est-il un type différent du réseau des autres Invertébrés, tous deux étant neurofibrillaires? La question est difficile à trancher. En tous cas, ces quelques observations sur les Invertébrés montrent l'inexactitude de l'hypothèse de Bethe sur le déplacement phylogénétique du réseau.

On a étudié chez les Invertébrés, comme chez les Vertébrés, les variations du réseau neurofibrillaire. Toutefois, aucune observation n'a encore été publiée, que je sache, sur le développement des neurofibrilles.

Cajal (1904) a observé des variations du réseau de la Sangsue

consistant en épaissement et fragmentation des neurofibrilles par l'action du froid, de l'inanition, et au contraire un amincissement sous l'influence de la chaleur et de la suralimentation.

Dustin (1906) a repris et confirmé ces expériences sur l'influence de l'inanition prolongée chez les Sangsues.

Kowalski (1907) a observé une hypertrophie des neurofibrilles du Lombric soumis au froid.

Je n'ai rien observé chez les Pulmonés qui me permette de confirmer ces observations. Malgré les conditions très variées de mes expériences, hibernation, activité estivale, asphyxie par immersion, etc., j'ai toujours vu le réseau neurofibrillaire identique au réseau spongioplasmique.

Étudions maintenant plus en détail le réseau neurofibrillaire des Pulmonés.

La structure fibrillaire du cytoplasma des cellules nerveuses d'*Helix pomatia* avait été signalée, dès 1844, par Will. Nansen (1887) décrivit la même structure, mais soutint que les fibrilles du cylindraxe sont des tubes de spongioplasma creux et renfermant un liquide conducteur de l'influx nerveux. H. Schultze (1879), Vignal (1883), Ranvier (1889), admirent aussi la structure fibrillaire des cellules nerveuses de l'Escargot. De Nabias (1894) décrivit des fibrilles convergeant vers le col de la cellule, visibles surtout à la périphérie, et se continuant avec les fibrilles du cylindraxe. Pfücke (1895) vit chez *Helix* des couronnes de granules sans pouvoir observer nettement les fibrilles qui les réunissent. Mac Clure (1897) déclara que les fibrilles sont sans connexions avec les granules : il les décrivit ainsi : « In the majority of cells, a concentric arrangement of fibrils and granular rows was marked. In other cells, however, the fibrils were quite winding in character, and in this respect closely resembled those figured by Flemming for the spinal ganglion cells of Mammals. »

Ces nombreux travaux indiquaient tous la structure fibrillaire du cytoplasma des cellules nerveuses des Pulmonés, mais il manquait une méthode élective pour connaître la disposition exacte des fibrilles et du réseau.

En 1901, Bochenek réussit le premier à imprégner les neuro-

fibrilles d'*Helix pomatia*. Il essaya sans succès la méthode de **Bethe**, celles au bleu de méthylène et à l'hématéine **IA** d'**Apathy**. Par contre, celle au chlorure d'or d'**Apathy** (Nachvergoldung) lui montra, après de longues et patientes recherches, un réseau très net. Dans les petites cellules, le réseau est formé de fibrilles ténues et courtes, se réunissant à trois ou quatre aux points nodaux; ces points nodaux se présentent souvent comme de petites plaquettes triangulaires ou polygonales; la partie profonde du cytoplasma semble homogène. Dans le cône d'origine de l'axone, les mailles du réseau deviennent de plus en plus oblongues; dans le cylindraxe n'entrent que quelques fibrilles non anastomosées qui s'y perdent. Les grandes cellules ont un réseau de fibrilles réparti dans tout le corps cellulaire, mais les mailles périphériques sont quelquefois peu régulières, elles sont souvent distendues. Entre les granulations du cône d'origine de l'axone, les fibrilles sont beaucoup plus fines, les mailles plus larges. Un grand nombre de neurofibrilles passent du corps cellulaire dans le cylindraxe; celles de la périphérie se détachent plus tôt des mailles que celles du centre.

J'ai essayé d'obtenir les mêmes résultats par la même méthode mais j'y ai renoncé après de nombreuses tentatives infructueuses: la méthode d'**Apathy** me donnait d'excellentes fixations, mais ne me permettait pas de différencier la moindre neurofibrille. Je subis les mêmes échecs en employant la méthode de **Nabias** au chlorure d'or, qui est une modification de celle d'**Apathy**. Les autres méthodes d'**Apathy**, celle de **Bethe** ne me fournirent également aucun résultat. La méthode de **Cajal** ne me montra qu'un aspect granuleux du cytoplasma, bien que j'aie fait varier dans de larges limites le titre (0,5 à 6 p. 100) et la durée (1 à 8 jours) d'action du bain de nitrate d'argent ainsi que la température à laquelle se fait l'imprégnation¹. Le nitrate de platine suivant la méthode de **Rossi**, le lactate d'argent, la méthode de **Moreno** avec ou sans radium ne me donnèrent également aucun résultat. Par contre, les méthodes de **Bielschowsky**

1. La méthode de **Cajal** ne réussit qu'à imprégner la névroglie. Je parlerai plus loin de ces résultats.

me montrèrent des aspects neurofibrillaires comparables à ceux décrits par Bochenek. La seule modification que je dus apporter à la méthode pour obtenir ce résultat fut d'augmenter le titre des bains de nitrate d'argent en remplaçant la solution à 2 p. 100 par une solution à 6 p. 100 et celle à 0,5 p. 100 par une autre à 1 p. 100.

Les cellules sont souvent mal fixées ou dissociées. Celles qui sont bien conservées et bien imprégnées montrent un réseau à mailles irrégulières comparables au réseau spiongioplasmique obtenu par simple fixation au formol, mais plus net (Pl. XV, fig. 7 et 8). Dans la région périnucléaire, ces mailles très petites, allongées, difficiles à analyser, sont disposées concentriquement au noyau, auquel elles semblent, dans les pièces trop imprégnées, former une enveloppe uniformément noire. A mesure qu'on s'éloigne du noyau et qu'on se rapproche de la périphérie, les mailles deviennent plus grandes, plus irrégulières et perdent leur disposition concentrique; certaines mêmes, voisines de la surface de la cellule, sont dilatées, arrondies, et semblent entourer une vacuole. Les mailles et surtout les points nodaux du réseau ont un aspect granuleux. Dans la zone d'origine du cylindraxe, on voit les mailles du réseau s'allonger, s'orienter et prendre l'aspect d'un faisceau de fibrilles convergeant vers l'axone, reliées entre elles par quelques trabécules; les fibrilles périphériques semblent se détacher des mailles du réseau plus tôt que celles du centre. Parfois les mailles de la zone d'origine de l'axone sont moins régulièrement disposées. Le cylindraxe apparaît quelquefois comme un faisceau noir provenant directement de la zone périnucléaire qu'il quitte un peu latéralement (Pl. XV, fig. 7 et 8). Ce fait est beaucoup plus fréquent chez les Arthropodes. Le cylindraxe est entièrement noir ou formé de fines granulations alignées et plus ou moins soudées en fibrilles.

Dans les petites cellules du lobule de la sensibilité spéciale, l'observation des neurofibrilles est difficile et je ne puis affirmer leur disposition exacte.

J'ai déjà dit que je n'ai pu observer de modifications importantes du réseau neurofibrillaire dans les états physiologiques

variés. Pendant l'activité estivale, le corps cellulaire grossit et les mailles du réseau sont plus grandes ; pendant l'asphyxie par immersion, la dilatation des mailles est encore augmentée et les plus externes sont souvent énormes, entourant des vacuoles, ou rompues par des canalicules de **Holmgren**.

J'ai retrouvé le même aspect et la même disposition des neurofibrilles chez *Helix pomatia*, *H. aspersa*, *Arion rufus* ; la description précédente semble donc s'appliquer à beaucoup de Pulmonés.

Le réseau et les fibrilles des cellules nerveuses des Pulmonés paraissent toujours moins lisses, moins homogènes que ceux des Vertébrés. Leur disposition rappelle celle des neurofibrilles des cellules ganglionnaires spinales. L'analogie de leur disposition dans le corps cellulaire avec celle du spongioplasma est évidente, beaucoup plus que chez les Vertébrés. Faut-il identifier ces structures ?

Arrivé au terme de cette longue étude des neurofibrilles, nous dirons que l'aspect de fibrilles indépendantes dans le corps cellulaire décrit par **Bethe** semble ne pas exister ; que le réseau neurofibrillaire présente deux types différents, celui des Hirudinées et celui des Vers¹, Pulmonés, etc., auquel ressemble beaucoup dans certains cas celui des Vertébrés. Ce dernier réseau est souvent comparable au réseau spongioplasmique obtenu par les méthodes ordinaires. Nous restons dans l'incertitude à propos de son existence réelle aussi bien qu'à propos de celle du réseau spongioplasmique.

Réseaux internes de Golgi et de Kopsch. — Il nous reste à étudier trois réseaux : réseaux de **Golgi**, de **Kopsch** et de **Holmgren**, qu'on décrit généralement ensemble et que beaucoup d'auteurs considèrent comme homologues. Comme je suis arrivé à une opinion précise sur le dernier d'entre eux, j'en ferai l'objet d'un paragraphe spécial. Nous n'étudierons donc maintenant que les réseaux internes de **Golgi** et de **Kopsch**.

En 1898, **Golgi** signala un réseau observable par sa méthode au chromate d'argent dans diverses cellules nerveuses. Ce réseau,

1. **Cajal** admet également que le réseau que montre sa méthode dans les cellules nerveuses du Lombric est identique au réseau spongioplasmique.

qu'il nomma appareil réticulaire interne, occupe la partie moyenne du cytoplasma sans arriver jusqu'à la périphérie de la cellule; il est formé de filaments sinueux, irrégulièrement épaissis, anastomosés en mailles de formes diverses; aux points nodaux sont souvent de minces plaquettes ou de petits disques arrondis et transparents au centre; vers le noyau, le réseau se termine sans l'atteindre par de courtes expansions ou des mailles. L'aspect du réseau varie avec la forme de la cellule: il est, comme elle, globuleux, piriforme, triangulaire, polygonal, etc. Golgi ne se prononça pas sur sa signification, il admit qu'il ne représente qu'une manifestation partielle de particularités plus fines et plus complexes et qu'il est différent des neurofibrilles et de la substance chromatophile.

Dans un travail suivant, Golgi annonça que l'appareil réticulaire interne présente des variations avec l'âge de l'animal: chez les jeunes et surtout chez les nouveau-nés, il est relativement simple et à structure réticulaire peu marquée; chez les adultes, au contraire, les fils plus fins à connexions plus fréquentes forment un réseau à mailles petites et à nombreuses plaquettes nodales, s'étendant dans une plus grande partie du cytoplasma.

Veratti (1900) a observé l'appareil de Golgi dans les cellules du sympathique et du noyau ventral de l'acoustique, Soukhanoff (1901-1902) dans diverses cellules du Lapin. Retzius (1900), qui a essayé de voir ce réseau chez divers animaux, Vers, Crustacés, Vertébrés, n'a pu le mettre en évidence que chez les Mammifères. Holmgren (1899-1900), Smirnow (1904), Jaworowsky (1902) confirmèrent l'existence du réseau de Golgi. Cajal observa que le réseau pénètre dans les gros dendrites et s'y termine bientôt par une pointe ou un petit renflement, mais qu'il n'entre ni dans les petits dendrites, ni dans le cylindraxe.

Bethe (1900) vit dans les cellules ganglionnaires spinales, par sa méthode au bleu de méthylène, un réseau qui lui sembla comparable à celui de Golgi.

Enfin, Cajal (1903) vit par sa méthode à l'argent réduit un appareil réticulaire dans les cellules nerveuses du Lombric, et il le compara au réseau de Golgi. Cet appareil est formé de cavernes réunies par des tubes étroits, flexueux, rarement anas-

tomosés; il ne communique pas avec la surface cellulaire. **Cajal** retrouva le même appareil dans les cellules glandulaires et dans les cellules épithéliales du *Lombric*. Plus récemment (1907), il décrit un appareil de structure semblable dans les cellules de jeunes Mammifères; il le nomma appareil réticulaire de **Golgi-Holmgren**.

En 1902, **Kopsch**, en employant une méthode à l'acide osmique, observa un réseau dans les cellules nerveuses des Mammifères. Il considéra ce réseau, dont les filaments sont plus fins que ceux du réseau de **Golgi**, comme identique à ce dernier. Il retrouva le même réseau dans les cellules nerveuses d'Oiseaux, de Reptiles et de Batraciens. **Misch** (1903), puis **Soukhanoff** confirmèrent ces résultats. **Sjövall** (1906), par une méthode nouvelle qui n'est qu'une modification de celle de **Kopsch**, observa également un réseau endocellulaire qu'il supposa être formé de substance myélinogène. Enfin **Popoff** (1906), ayant constaté que les méthodes de **Kopsch** et de **Sjövall** ne montrent chez *Helix* que des granulations, soit dans les cellules nerveuses, soit dans les cellules sexuelles, homologua le réseau endocellulaire (*Binnennetz*) aux chromidies, mitochondries, chondriomites, *Nebenkern* et idiosome, et admit que ces divers aspects ne sont que des stades de transition d'une même substance.

Quelle est la valeur et la signification de ces réseaux de **Golgi** et de **Kopsch**? Les opinions des auteurs sont divergentes à ce sujet.

Tous les observateurs du réseau de **Golgi** ou du réseau de **Kopsch** ont admis l'identité de ces deux aspects. Certains comme **Bethe**, **Soukhanoff**, **Kopsch**, **Misch** en ont fait une structure particulière; d'autres, **Holmgren**, **Studnička**, **Retzius**, **Köl liker**. **Cajal**, **Smirnow**, ont homologué cette structure au réseau canaliculaire de **Holmgren**. Pour comparer ces réseaux, il faudrait que les réseaux internes de **Golgi** et de **Kopsch** arrivassent à la périphérie de la cellule; certains ont vu cette terminaison et même la continuation du réseau interne avec les cellules intracapsulaires ou satellites (**Holmgren**); d'autres ont supposé que la différence d'aspect des réseaux internes et du réseau canaliculaire tient à ce que les premiers résultent de l'imprégnation

de la partie centrale de l'appareil canaliculaire, la partie périphérique ne se colorant pas par suite d'une différence chimique (Athias).

Quant au rôle des réseaux de Golgi et de Kopsch, il a suscité de nombreuses hypothèses. Golgi, sans se prononcer nettement, croit qu'on peut supposer qu'il s'agit de voies nutritives intérieures; Kölliker incline aussi à admettre que ces réseaux sont des voies de circulation de certaines substances chimiques; tous ceux qui les identifient aux canalicules de Holmgren les considèrent comme des *Saftkanälchen*, un *Trophospongium*. Cajal compare l'appareil tubulaire des Vers à la vésicule pulsatile des Infusoires qui serait modifiée, développée dans les cellules nerveuses, épithéliales et glandulaires¹. J'ai déjà signalé l'opinion de Sjövall que le réseau interne est de substance myélinogène et celle de Popoff qu'il est homologue d'un grand nombre de structures encore mal précisées des cellules sexuelles : Nebenkern, idiosome, chromidies, mitochondries, etc. Malgré l'opinion admise par tous les auteurs de l'identité des réseaux de Golgi et de Kopsch, je ne saurais dire s'il s'agit là d'une seule structure. Le fait que deux réseaux se ressemblent morphologiquement n'est pas une preuve de leur identité. Le nitrate d'argent et l'acide osmique n'ont généralement pas la même action sur les tissus; l'acide osmique ne met pas en évidence les neurofibrilles, le nitrate ne montre pas la graisse et les pigments. Les différences d'action chimique de ces deux substances se produisent peut-être dans les procédés d'imprégnation de l'appareil réticulaire interne. De plus, la méthode de Kopsch met en évidence diverses structures : grains osmiophiles des cellules nerveuses d'*Helix*, mitochondries des cellules sexuelles, etc. que la méthode de Golgi ne permet pas de voir. Le réseau de Golgi et celui de Kopsch ne me semblent donc pas sûrement identiques.

Quelle valeur faut-il leur attribuer? La question est embar-

1. Divers auteurs : Negri, Pensa, Kopsch, Gemelli, Cajal, etc., ont en effet retrouvé l'appareil réticulaire interne dans les cellules des organes les plus divers : glandes salivaires, pancréas, rein, capsules surrénales, thyroïde, intestin, cartilage, etc.

rassante. Ni l'un ni l'autre ne sont visibles *in vivo*. On ne peut dire s'ils représentent un artifice de coagulation ou une structure réelle. D'autre part, il semble impossible qu'ils coexistent avec les réseaux spongioplasmique et neurofibrillaire. Faut-il en conclure qu'ils sont artificiels? Ou bien qu'ils sont un aspect particulier de réseaux déjà observés par d'autres méthodes?

Je n'ai pas observé le réseau de Golgi des Vertébrés et n'ai pu le voir chez les Invertébrés par la méthode au bichromate. J'ai obtenu des imprégnations du réseau de Kopsch dans les cellules ganglionnaires spinales du Chien et de l'embryon de Mouton. Ce réseau est parfois distant de la périphérie, parfois il arrive jusqu'à la surface cellulaire; dans ce dernier cas, il m'a paru très voisin, comme aspect morphologique, du réseau spongioplasmique. Chez *Helix*, la méthode de Kopsch ne m'a montré que des grains dont je parlerai plus loin.

Remarquons que la méthode de Golgi produit un précipité d'argent réduit et que le réseau interne apparaît avant que toute la cellule soit de coloration noire. J'ai déjà parlé de la variabilité d'aspect des imprégnations à l'argent. Le réseau de Golgi, flexueux et variqueux, ne serait-il pas un aspect particulier du spongioplasma, ses varicosités étant dues à la substance chromatophile¹ non dissoute parce qu'il n'y a pas de traitement préalable par l'ammoniaque? Son inconstance, ses irrégularités d'imprégnation laissent subsister le doute sur sa valeur et ses homologues.

La méthode de Kopsch me semble avoir surtout une valeur chimique. L'acide osmique est réduit par les matières organiques, comme le nitrate d'argent il est vrai, mais surtout par les corps gras. Si dans les cellules nerveuses des Vertébrés cette méthode montre un réseau, dans les cellules nerveuses des Pulmonés elle fait apparaître des granulations. Plutôt que de voir dans ces deux aspects, comme le veut Popoff, des variations d'une même structure, ne faut-il pas admettre que ces deux aspects indiquent l'existence d'une substance chimique? Malheureusement, nous ne savons avec précision ni la nature des

1. Il est intéressant de remarquer que le réseau de Golgi apparaît dans la région du cytoplasma où la substance chromatophile est la plus abondante.

graisseuses cellulaires, ni leur action sur l'acide osmique. Ne s'agirait-il pas d'une lécithalbumine ou d'un complexe albumino-graisseux que l'acide osmique révélerait? Ce complexe nous apparaîtrait-il dans sa vraie situation ou dans une disposition de coagulation?

Au milieu de telles incertitudes, il est impossible de se faire une opinion précise sur la valeur et la nature des réseaux de Golgi et de Kopsch. On ne saurait non plus, dans de telles conditions, rien préjuger de leur rôle cellulaire. Tout ce que je puis dire sur ce dernier point, c'est que les interprétations qu'on a proposées me semblent non seulement prématurées mais fausses.

Les réseaux de Golgi et de Kopsch, qui apparaissent comme de fins filaments irréguliers mais pleins, ne peuvent être comparés à des canalicules, à des voies nutritives, jamais ils ne présentent l'aspect de canaux à contenu liquide. Leur analogie avec le réseau de Holmgren est lointaine; nous verrons bientôt qu'ils en sont totalement différents. L'appareil tubulaire décrit par Cajal ne me semble pas comparable aux réseaux internes. Chez les Mammifères, je n'ai pas vu par sa méthode les chapelets qu'il a figurés, mais ceux-ci présentent une certaine ressemblance avec certaines préparations par la méthode de Nissi, où les blocs chromatophiles sont réunis par de minces filaments. Dans les cellules épithéliales du Lombric, j'ai obtenu par la méthode à l'argent réduit l'aspect décrit par Cajal comme appareil de Golgi-Holmgren; il m'a semblé formé de grains de sécrétion réunis par de minces précipités artificiels d'argent; en effet certaines cellules peu imprégnées montrent des grains jaunâtres isolés tandis que d'autres plus fortement colorées présentent ces mêmes grains bruns ou noirs reliés en réseau par des ponts filamenteux d'argent réduit. Quoi qu'il en soit de cette structure, on ne saurait la comparer à la vésicule pulsatile des Infusoires, on ne voit pas quelle analogie pourrait exister entre elles deux. D'ailleurs, il me semble qu'il est inutile d'admettre dans le corps cellulaire — tant qu'on ne les y aura pas clairement vus — des appareils nourriciers ou excréteurs, les échanges cellulaires pouvant très bien s'expliquer par l'osmose et se passant vraisemblablement ainsi, dans la plupart des cellules

tout au moins. L'hypothèse de **Sjövall** que le réseau de **Kopsch** est formé de substance myélinogène semble aussi peu justifiée; en effet, la méthode de **Kopsch** montre une substance semblable dans les cellules nerveuses des **Pulmonés** dont les prolongements sont amyéliniques et dans beaucoup d'autres cellules totalement dépourvues de myéline. De l'hypothèse de **Popoff**, on ne saurait rien dire, puisque les **Nebenkerne**, **idiosomes**, **mitochondries** **chondriomites**, etc., ne sont pas encore clairement définis, que leur signification est aussi énigmatique que celle du *Binnennetz* de **Golgi** et que la méthode de **Benda**, spécifique des mitochondries, ne colore ni les réseaux de **Golgi** et de **Kopsch** des **Vertébrés**, ni les grains osmiophiles des **Pulmonés**.

Canalicules et vacuoles. — Nous avons déjà parlé de l'opinion de quelques auteurs qui avaient admis que les travées du spongioplasma (qu'ils considéraient comme une substance de soutien) étaient en continuité avec les filaments des cellules interstitielles. Depuis quelques années, divers auteurs ont décrit dans le cytoplasma des cellules nerveuses des réseaux de canalicules en rapport avec les cellules satellites ou névrogliales, ou avec les espaces lymphatiques, ou même avec les vaisseaux sanguins. Nous examinerons brièvement les principaux de ces travaux.

En 1886, **Adamkiewicz** annonça qu'il avait découvert de nouveaux rapports entre les cellules nerveuses et les voies sanguines. En faisant des injections fines dans l'artère vertébrale de l'Homme, il avait vu les cellules des ganglions du plexus brachial entourées d'une capsule vésiculeuse à deux prolongements tubuleux; l'espace compris entre la cellule et sa capsule forme un appareil sanguin d'où partent de très fins vaisseaux qui traversent le cytoplasma et débouchent dans un sinus central baignant le nucléole, sinus qu'on considère généralement comme étant le noyau.

La même année, **Fritsch** (1886), étudiant la moelle allongée de *Lophius piscatorius* reconnu, dans un groupe de cellules multipolaires colossales de la région dorsale, des vaisseaux sanguins traversant de part en part leur cytoplasma.

Ces deux observations furent oubliées, malgré l'intérêt que

présentait leur vérification, jusqu'en 1899 où parurent toute une série de travaux sur les canalicules intracytoplasmiques des cellules nerveuses.

Holmgren signala, en 1899, et continua d'étudier depuis (1899-1904) des canalicules du cytoplasma qu'il appela canalicules du suc, *Saftkanälchen*, *Trophospongium*, et auxquels il attribua un rôle important dans la nutrition de la cellule nerveuse. Il observa d'abord les canalicules dans les cellules ganglionnaires de *Lophius piscatorius*, puis chez le Lapin et la Grenouille, puis chez un grand nombre de Vertébrés et d'Invertébrés, Vers, Mollusques, Crustacés. Dans les cellules nerveuses des ganglions spinaux et sympathiques des Vertébrés, il affirma l'existence de canalicules plus ou moins nombreux, limités par une paroi propre ; ces canalicules sont réunis les uns aux autres par des filaments et forment dans le cytoplasma un réseau irrégulier entourant le noyau ou bien n'occupant que les pôles de la cellule. Généralement, les canalicules sont plus fréquents et plus gros dans les régions où la substance chromatophile est abondante : ainsi, chez *Acanthias*, les cellules nerveuses sont riches en substance chromatophile et en canalicules ; chez *Raja*, elles sont pauvres à la fois des deux. Les canalicules deviennent plus nombreux et plus gros après excitation des cellules nerveuses par un courant d'induction ; ils peuvent même alors apparaître dans le cylindraxe. Chez certains animaux, ils sont si abondants qu'ils forment de véritables lacunes séparant le cytoplasma en îlots.

L'interprétation qu'Holmgren donna de ses observations varia peu à peu. Dans ses premiers travaux, il considéra les canalicules comme des voies sanguines analogues à celles décrites par Adamkiewicz et Fritsch, puis il signala des différences entre ces formations : absence dans les canalicules d'hématies, de parois nettes, de continuité avec les vaisseaux ; il les compara alors aux formations décrites par Nageotte et Ettlinger et par Nélis dont nous parlerons plus loin. Les parois des canalicules furent d'abord affirmées, puis moins nettement certifiées. La communication des canalicules à l'extérieur fut primitivement admise avec des voies lymphatiques puis avec des prolongements canali-

culés de la capsule cellulaire, puis enfin avec les prolongements des cellules satellites ou névrogliales voisines. Finalement, **Holmgren**, pour rendre compte de ces faits, proposa sa théorie du *Trophospongium*. D'après cette théorie, toutes les cellules se divisent en deux groupes : celles d'une haute dignité physiologique et très hautement organisées, véritables organismes composés, dont la nutrition est confiée à d'autres cellules d'une faible dignité physiologique, et ces dernières, sans organisation trophique. Dans les cellules nerveuses des Invertébrés, les formations canaliculaires sont dues à des prolongements des cellules de névroglie; chez les Vertébrés, les cellules nerveuses des ganglions spinaux sont pénétrées par les prolongements des cellules de névroglie ou d'autres cellules interstitielles. Le réseau de canalicules intra-cytoplasmiques a un rôle nutritif; il sert à la pénétration des substances alimentaires et à l'évacuation des produits de désassimilation, d'où le nom de *Trophospongium* que lui donne **Holmgren**. Cette organisation nutritive du cytoplasma n'est pas spéciale aux cellules nerveuses; on la retrouve dans les cellules sexuelles, glandulaires, etc.

Les observations d'**Holmgren** furent confirmées par divers auteurs et sa théorie acceptée par certains.

Dès 1899, **Studnička** observa des canalicules dans les cellules ganglionnaires spinales et dans celles d'origine du trijumeau chez *Petromyzon*, *Myxine*, etc. Il admit que les canalicules décrits par **Holmgren** sont formés par la confluence de vacuoles irrégulières; ces canalicules, richement ramifiés, s'ouvrent dans de grosses alvéoles irrégulières et arrivent souvent à la surface de la cellule; ils pénètrent parfois dans le noyau à travers sa membrane; certains sont lisses, d'autres irréguliers; ils ont quelquefois une membrane propre; ils renferment un liquide identique à celui des espaces péricellulaires avec lesquels ils communiquent; les cylindraxes des grosses fibres présentent des canalicules très fins et réguliers. Dans un nouveau travail, publié en 1900, **Studnička** abandonna sa manière de voir et se rallia à l'opinion de **Holmgren** que les canalicules ne se forment pas dans la cellule mais proviennent de l'extérieur. A côté des gros canalicules à parois propres qu'il considéra comme des

canalicules de Holmgren, Studnička en distingua d'autres plus fins, sans parois propres, qui seraient des formations comparables au réseau de Golgi. Il vit chez *Lophius piscatorius* une relation très étroite entre ces canalicules et le centrosome qu'ils entourent.

Bethe (1900) observa par sa méthode, dans les cellules nerveuses des ganglions spinaux du Chien, des canalicules traversant le cytoplasma de part en part. Ces canalicules sont semblables à ceux d'Holmgren, mais ne présentent pas de parois propres, l'aspect de parois étant dû à une coloration plus intense du cytoplasma voisin; ces canalicules ne sont pas en communication avec des vaisseaux sanguins et ne peuvent être identifiés au réseau de Golgi; parfois, le même canalicule traverse successivement plusieurs cellules.

Donaggio (1900) observa des canalicules sinueux et anastomosés dans diverses cellules nerveuses du Chat; ces canalicules occupent la périphérie du cytoplasma et ne sont pas en continuité avec les vaisseaux extracellulaires. Donaggio admit l'existence d'un espace périnucléaire où arrivent les canalicules et qui correspondrait probablement à la description d'Adamkiewicz.

Kolster (1900) chez *Petromyzon*. Sjöbring (1900), Sjövall (1901) chez le Hérisson confirmèrent l'existence des canalicules.

Stohr (1901) admit que les canalicules ont des parois propres; Smirnow (1901) les observa chez un embryon humain de quatre mois et reconnut qu'ils n'ont pas de parois propres et qu'ils s'ouvrent dans des fentes lymphatiques; Pognat (1901) les vit naître dans la zone périphérique des cellules nerveuses de l'embryon de Poulet au onzième jour d'incubation, sous forme d'espaces clairs, sinueux, vacuolaires et nota qu'ils apparaissent en même temps que la substance chromatophile; il les considéra comme produits par la pénétration dans le cytoplasma de fines ramifications de capillaires lymphatiques.

Bochenek (1901), sans accepter la théorie de Holmgren, confirma ses observations sur les cellules nerveuses d'*Helix pomatia*.

Fagnito (1901) appliqua les observations de canalicules à sa théorie de l'origine polycellulaire de la cellule nerveuse. Pour

lui, les cellules nerveuses adultes sont formées par la fusion de plusieurs cellules embryonnaires, le noyau de l'une (neuroblaste primaire) devenant le noyau définitif, les noyaux des autres (neuroblastes secondaires) se transformant en substance chromophile. Les canalicules de **Holmgren** représenteraient les intervalles séparant les éléments primitifs et pourraient renfermer des filaments de neurosponge et des capillaires sanguins et lymphatiques.

Soiger (1902) décrit, dans les cellules nerveuses du lobe électrique de la Torpille, des canalicules s'ouvrant çà et là dans les espaces péricellulaires et renfermant souvent des filaments très colorables.

Pewsner-Neufeld (1903) reprit l'étude des canalicules dans les cellules de la moelle épinière de divers Mammifères, Rat, Cobaye, Bœuf. Elle observa que les canalicules occupent une portion quelconque du corps cellulaire et sont visibles dans les prolongements protoplasmiques; ils peuvent être d'une taille variable, indépendants ou anastomosés; ils n'ont pas de parois propres et sont sans rapports avec les cellules voisines; ils ne sont donc pas formés, comme l'admet **Holmgren**, par des prolongements cellulaires mais constituent des lacunes remplies de liquide dépendant du système lymphatique de la moelle.

Ramon y Cajal (1903), dans son très important travail sur l'imprégnation argentique des cellules nerveuses, parle incidemment des structures décrites par **Holmgren**. Dans les cellules de l'écorce cérébrale, il a vu un réseau formé de trabécules robustes, moniliformes, flexueuses, formant des mailles irrégulières. Chez le Lombric, il observe un réseau formé de parties renflées reliées par des tubes étroits et flexueux; il le nomme appareil de **Golgi-Holmgren**. Ce réseau n'est jamais en contact avec la surface cellulaire ni avec le noyau; il varie avec la taille des cellules et peut-être aussi avec leur état fonctionnel. J'ai déjà parlé de l'appareil décrit par **Cajal** dans les cellules épithéliales du Lombric.

Henschen (1904) observa des canalicules dans les cellules des ganglions sympathiques de l'Homme, mais sans admettre la théorie du *Trophospongium* de **Holmgren**.

Bergen (1904) distingua des canaux irréguliers en forme de fentes s'ouvrant à la surface de la cellule, sans connexions avec l'appareil réticulé, inconstants mais pas toujours artificiels, correspondant en partie aux tubes de **Nansen**, à l'état spirémateux de **Nélis**, aux canaux de **Holmgren** et de **Bethe**, et des canalicules sans communication avec la surface cellulaire, provenant probablement de la transformation de filaments pleins, qui ne sont ni un trophospongium, ni des canalicules du suc, mais ont probablement une signification fonctionnelle car ils naissent et disparaissent tour à tour.

Passek (1904), par une méthode spéciale, observa des canalicules non seulement dans le cytoplasma, mais aussi dans le noyau des cellules nerveuses.

Carrier (1904) considéra les fentes et vacuoles comme des artifices de préparation ne pouvant « apparaître que dans des cellules altérées dont le protoplasma a subi l'imbibition cadavérique ou est le siège d'un processus plus ou moins avancé de dégénérescence ».

Athias (1905) dit dans son « *Anatomia da Cellula nervosa* » qu'il n'a jamais observé la pénétration dans les cellules nerveuses de prolongements des cellules intracapsulaires ou du tissu interstitiel et il ne se prononce pas sur la théorie du *Trophospongium*.

Economo (1906) a signalé des boyaux intracellulaires revêtus d'un prolongement du réseau externe de Golgi et renfermant parfois des noyaux névrogliaux. Ces boyaux peuvent traverser la cellule de part en part et seraient dus au développement inégal de la cellule. **Economo** a également vu des vaisseaux sanguins dans les cellules nerveuses.

Hugo Merton (1907) a décrit dans les cellules nerveuses d'un Mollusque, *Tethys leporina*, un réseau intracytoplasmique de minces filaments ayant de rares liaisons avec la névroglie, faisant vraisemblablement partie de la substance cellulaire et ne se liant que secondairement avec la névroglie.

Cajal (1907) est revenu sur la question de l'appareil de Golgi-Holmgren et l'a décrit et figuré dans diverses cellules nerveuses d'embryons de Vertébrés. Cet appareil, formé de renflements

réunis par de minces filaments, ressemble à certaines préparations de corps chromatophiles et n'a qu'une lointaine analogie avec le réseau de Golgi et les canalicules de Holmgren.

Quelles que soient les légères différences de détail dans la description des canalicules intracytoplasmiques, un si grand nombre d'observations entraînerait notre conviction que le réseau de Holmgren existe si, à côté de ces travaux purement morphologiques, il n'y avait pas un plus grand nombre encore de descriptions de canalicules intracytoplasmiques dans la littérature médicale. Le nombre des observations de pénétration de la cellule nerveuse par des éléments étrangers dans divers états pathologiques est considérable; les publications récentes de Marburg, Esposito, Cerletti et surtout celle de René Sand permettent de les connaître sans avoir à les rechercher dans les multiples recueils où elles sont disséminées. Je citerai ici les principales, renvoyant pour les détails et les indications bibliographiques au travail de René Sand (1906).

Dès 1871, Wyss observe dans un cas d'herpès zoster des globules du pus qui s'accolent aux cellules nerveuses du ganglion de Gasser et y creusent des encoches. Polaillon et Nepveu (1872), Foa et Colomiatti (1872), Lubimoff (1874), Benedict (1874), Sikorski (1874) observent dans différents cas pathologiques un grand nombre de cellules accolées étroitement à la cellule nerveuse qu'elles semblent attaquer.

En 1875, Popoff décrit avec soin la pénétration dans les cellules de l'écorce cérébrale de noyaux libres qu'il considère comme des leucocytes; il observe ce fait dans la fièvre typhoïde, le typhus exanthématique, la sclérose cérébrale, l'encéphalite traumatique, et le reproduit expérimentalement chez le Lapin par traumatisme cérébral.

Arndt (1875) dans la paralysie générale, Kolesnikoff (1875) dans la rage, Wassilief (1876), Iwanowsky (1876) dans le typhus exanthématique, Coats (1877) dans la rage, Angelucci (1877) dans la myélite et la paralysie générale, confirment l'accumulation d'éléments cellulaires autour de la cellule nerveuse et leur pénétration dans son cytoplasma.

Le duc Charles de Bavière (1877) admit que la présence de

nombreux noyaux autour de la cellule nerveuse n'est pas pathologique et l'observa chez un décapité et chez un Homme tué d'un coup de poignard. **Blaschko** (1880) arriva aux mêmes conclusions.

Stricker (1880) et **Unger** (1880), à propos d'encéphalite traumatique chez le Lapin, é mirent cette hypothèse que les noyaux observés dans le cytoplasma nerveux sont produits par le bourgeonnement nucléaire de la cellule nerveuse.

Tizzoni (1889) observa des leucocytes dans les cellules nerveuses médullaires d'un Lapin auquel on avait enlevé les capsules surrénales.

Une certaine incertitude sur la nature pathologique de ces formations provenait de ce qu'on ne distinguait pas nettement la nature des cellules entourant la cellule nerveuse, ni souvent la disposition physiologique et l'accumulation et la pénétration pathologiques de ces éléments. Les observations suivantes précisèrent la nature et le rôle des éléments satellites.

Weigert (1890) arriva à cette conclusion qui éclaire d'un jour nouveau la question des canalicules intracellulaires : « Lorsque du tissu nerveux disparaît, pour quelque cause que ce soit, toujours la névroglie réagit par une prolifération nucléaire et fibrillaire. » **Nissl** (1894) confirma la loi de **Weigert** et l'énonça d'une manière plus précise et plus générale : « Lorsqu'une cellule nerveuse, atteinte directement par un agent nocif, subit une transformation régressive, c'est la règle que les cellules de névroglie environnantes présentent une transformation progressive. »

Valenza (1893), en cautérisant le lobe électrique de la Torpille, vit des leucocytes sortir des vaisseaux sanguins, pénétrer dans les cellules nerveuses, y creuser des vacuoles et finalement les détruire; il distingua ces cellules des cellules satellites normales.

Claude (1896) dans des myélites, **Marinesco** (1896) dans le tétanos et le botulisme virent des cellules névrogliques hypertrophiées et multipliées pénétrer dans le cytoplasma nerveux. **Marinesco**, comparant cette action des cellules névrogliques à une phagocytose, lui donna le nom de neuronophagie.

Nageotte et **Ettlinger** (1898), dans les cellules médullaires et

corticales de Chiens intoxiqués par le venin de Vipère, l'iodure de potassium, la toxine tétanique ou par extirpation des reins ou des capsules surrénales, observèrent des fentes allongées ou losangiques, parfois recourbées ou sinueuses et, ne les ayant pas retrouvées chez des animaux sains, ils les considérèrent comme pathologiques.

Robertson (1897), puis Hoche (1899), Bevan Lewis (1899), Nissl (1899) affirmèrent le pouvoir phagocytaire de la névroglie. Nissl même déclara que la névroglie joue dans le système nerveux le même rôle que les leucocytes dans les autres tissus.

Nélis (1899), étudiant les lésions histologiques de la rage expérimentale, vit dans les cellules nerveuses les plus diverses un aspect spécial qu'il nomma état spirémateux du protoplasma : dans ces cellules, on observe des fentes présentant l'aspect de cordons, de bandes, de boyaux intracytoplasmiques. Cet aspect spirémateux, très rare à l'état normal, devient plus fréquent non seulement dans la rage mais encore dans le tétanos, l'empoisonnement par l'arsenic, le trional, etc. Nélis le considère comme une structure normale devenant plus évidente sous l'influence d'actions pathologiques ou physiologiques inconnues.

Marinesco (1900), reprenant les idées de Weigert et de Nissl, admit un balancement, un antagonisme entre les cellules nerveuses et névrogliques, la neuronophagie se produisant dès que la substance achromatique de la cellule nerveuse est lésée. Bonome (1901) développa les mêmes idées.

Remarquons que c'est justement à cette époque qu'Holmgren émettait sa théorie du *Trophospongium*, complètement opposée à celle-ci.

Crocq (1900) soutint que la neuronophagie n'est produite que par les leucocytes et les cellules endothéliales; De Buck et De Moor (1900), qu'elle n'est causée que par les leucocytes.

Van Deurme (1901) nia la neuronophagie; sa théorie, plus proche de celle de Holmgren, fut que les cellules nerveuses exerceraient pendant leur activité une chimiotaxie positive sur les leucocytes qui leur serviraient de nourriture. Kronthal (1902) admit cette hypothèse qui appuie sa théorie que les cellules nerveuses sont formées d'amas de leucocytes.

Nissl (1902) revint sur sa théorie du rôle phagocytaire de la névroglie et admit qu'elle n'exerce pas cette fonction à l'exclusion des leucocytes.

Valente (1902) signala un aspect semblable à l'état spiréma-teux de **Nélis** chez un Macaque mort de péritonite.

Marburg (1902) distingua deux sortes de neuronophagies. La neuronophagie primaire, processus actif et inflammatoire, est produite par une prolifération des cellules satellites qui étouffent la cellule nerveuse; la neuronophagie secondaire est consécutive à la mort de la cellule nerveuse; elle peut s'observer même chez des êtres sains.

Esposito (1902) montra que les neuronophages ne présentent jamais d'enclaves provenant des cellules phagocytées et qu'ils agissent donc par leurs diastases produisant la neuronolyse plutôt que par neuronophagie. **De Buck** (1902) soutint la même idée à laquelle se rallia **Marinesco**.

Mencl (1903) vit des lymphocytes ayant pénétré jusque dans le noyau des cellules nerveuses du lobe électrique de Torpilles saines.

Cerletti (1903) constata que les noyaux névrogliques, normalement accolés à la cellule nerveuse, augmentent de nombre et pénètrent même dans le cytoplasma pendant divers états pathologiques. Cependant, le plus souvent, les cellules nerveuses s'altèrent sans présenter de pénétration de cellules névrogliques.

Held (1903) admit que la névroglie entoure les cellules nerveuses et les gaines vasculaires et qu'elle joue un rôle lymphatique, transportant les sucs nutritifs et les déchets. Cette hypothèse essaie de concilier les théories d'**Holmgren** et de **Marinesco**.

Marinesco (1904) confirma ses observations de neuronophagie et se rallia à l'idée d'**Esposito** que les cellules névrogliques détruisent les cellules nerveuses non par phagocytose mais par histolyse.

Cajal (1906) émit cette hypothèse que les cellules conjonctives et satellites des ganglions cérébro-spinaux et sympathiques auraient un rôle analogue à celui des ostéoclastes; elles favoriseraient la formation et la croissance des neurofibrilles en faisant

de la place aux neurones. Normalement, la cellule nerveuse sécréterait une substance qui empêcherait la multiplication de ces éléments; la cellule lésée, ceux-ci proliféreraient et envahiraient la cellule nerveuse.

René Sand (1906), dans un long travail où j'ai recueilli ces citations, travail qui résume l'observation de 72 cas pathologiques personnels et renferme une bibliographie de 329 publications relatives à la névrogliose et à la neuronophagie, arrive aux conclusions suivantes : « Il faut distinguer : *a*, la présence de cellules névrogliques satellites autour des neurones; c'est là un phénomène normal; *b*, la multiplication anormale de ces noyaux auxquels viennent, dans des cas rares, s'ajouter des leucocytes : infiltration ou gliose péricellulaire; *c*, la pénétration de cellules satellites ou de leucocytes dans la cellule nerveuse : c'est ce qu'on a appelé la neuronophagie, terme impropre comme nous le verrons.

« La neuronophagie est plus rare qu'on ne l'a cru, la pénétration n'étant souvent qu'apparente.

« Elle n'atteint jamais une cellule nerveuse saine et elle est, comme la multiplication des noyaux névrogliques péricellulaires, secondaire ou à la fois primaire et secondaire. Le premier cas est réalisé isolément à l'état normal. Le second suppose deux conditions : *a*, lésions de la cellule nerveuse; *b*, multiplication active des cellules névrogliques.

« La neuronophagie primaire se rencontre dans l'inflammation, la sclérose, la dégénérescence du tissu nerveux. Elle manque dans ces états si les cellules nerveuses sont peu altérées ou si la névrogliose n'est pas susceptible de proliférer. Elle peut donc faire défaut, même si la substance achromatique de la cellule nerveuse est totalement détruite.

« Les altérations des cellules nerveuses et névrogliques n'étant pas spécifiques, la neuronophagie ne saurait l'être non plus.

« La neuronophagie est donc loin d'être le seul mode de disparition des cellules nerveuses. Celles-ci d'ordinaire se dissolvent graduellement, sans intervention d'aucun élément étranger.

« La neuronophagie par la névrogliose est la règle; exceptionnellement, des lymphocytes, plus rarement encore des mononu-

cléaires, des polynucléaires ou des *Plasmazellen* viennent se joindre aux éléments névrogliaux.

« La neuronophagie est un procédé de cicatrisation du tissu. S'y ajoute-t-il de l'histolyse ? Le fait est possible, mais rien ne le prouve. Ce n'est, en tout cas, pas un phénomène de phagocytose. »

J'ai tenu à citer longuement les conclusions de René Sand parce qu'elles me semblent mettre au point la question de la neuronophagie chez les Vertébrés. Si elles s'éloignent des hypothèses exclusives des neuronophagistes, elles sont également en contradiction avec les théories des trophospongistes.

Depuis l'apparition de ce mémoire quelques travaux ont encore été publiés.

Laignel-Lavastine et Roger Voisin (1906), étudiant divers cas de démence sénile, de méningite, de maladies infectieuses, de rage expérimentale, n'ont pas observé de neuronophagie proprement dite et admettent que les cellules névrogliales pénétrant dans la cellule nerveuse la détruiraient par simple compression sans phénomènes de digestion.

Manouélian (1906), dans la rage, a observé une véritable neuronophagie des cellules nerveuses par des macrophages qui les englobent, les dévorent et les digèrent.

Nageotte (1907), étudiant les greffes des ganglions rachidiens, a vu les cellules nerveuses mortes phagocytées par les cellules satellites de Cajal : ces dernières attaquent la cellule nerveuse morte en y creusant un réseau de galeries qui lui donnent un aspect vermoulu ; puis le protoplasma nerveux se morcelle et ses fragments ainsi que le noyau sont englobés et digérés dans les cellules de Cajal ; Nageotte suppose que le réseau de galeries se forme dans un réseau de canalicules préexistants, ou dans un trophospongium produit par les prolongements des cellules de Cajal, ou bien encore dans une substance disposée en réseau dont les cellules de Cajal sont particulièrement avides.

Nous voici donc en présence de deux groupes de travaux : les uns, morphologiques, admettant l'existence de canalicules dans les cellules nerveuses normales, les autres, pathologiques, signalant leur existence seulement après des lésions de la cellule.

A ces deux ordres d'observations se rapportent deux hypothèses, l'une, celle de **Holmgren**, supposant que ces canalicules sont nutritifs, l'autre, celle de **Nissl** et de **Marinesco**, admettant qu'ils sont destructeurs de la cellule nerveuse.

Les canalicules intracytoplasmiques existent-ils? Sont-ils de vrais canalicules, ou des vacuoles, ou des lacunes? Sont-ils morphologiques ou pathologiques? Quel rôle jouent-ils dans la cellule? Autant de questions auxquelles nous essaierons de répondre successivement.

Dans les cellules nerveuses des Vertébrés, aucun auteur n'a revu les voies sanguines décrites par **Adamkiewicz** et par **Fritsch**, et l'on peut penser très vraisemblablement qu'il s'agit là d'une erreur d'observation ou d'interprétation des coupes microscopiques.

Je n'ai jamais observé dans les cellules nerveuses des Mammifères de réseau de canalicules semblable à celui qu'**Holmgren** a décrit. **Athias** dit d'ailleurs très justement à ce sujet qu'aucun auteur n'a confirmé jusqu'ici chez les Vertébrés les descriptions d'**Holmgren** : « Isto faz suppôr que o trophospongio è uma disposição que pertence exclusivamente as cellulas nervosas dos Invertebrados e que se não estende, como este histologista pretendia, as dos Vertebrados. E mesmo nos Invertebrados, não foram ainda sufficientemente confirmados as observações que **Holmgren** diz ter feito. »

Ce que l'on voit assez souvent dans le cytoplasma des cellules nerveuses des Vertébrés, ce sont des vacuoles et, parfois aussi, des lacunes irrégulières. Les vacuoles, généralement sphériques, sont de deux sortes, les unes contiennent un liquide hyalin, les autres renferment une cellule étrangère et semblent causées par celle-ci. Les premières peuvent être artificielles; nous parlerons plus loin de diverses causes qui peuvent les produire; le plus souvent, elles sont réelles¹. Elles apparaissent fréquemment

1. La vacuolisation des cellules nerveuses est bien connue : presque tous les auteurs qui ont fait des recherches d'histo-physiologie l'ont signalée. **Van Gehuchten** et **Nélis** (1898) la considéraient comme appartenant à un type spécial de cellules. **Cox** (1898) la signala dans les cellules ganglionnaires normales. **Juliusberger** décrivit une dégénérescence vacuolaire. **Lugaro** (1900) admit une dégénérescence kystique par réunion des vacuoles et l'attribua à une stase lymphatique endocellulaire produite par l'oblitération des canalicules de

après une activité physiologique prolongée et dans certains états pathologiques. Nombre d'auteurs ont déjà signalé leur présence dans des cellules nerveuses fatiguées ou lésées; je les ai retrouvées chez des Chiens subissant l'inanition ou l'insomnie prolongées. On les a même considérées comme un mode particulier de dégénérescence, la dégénérescence kystique.

Des vacuoles renfermant une cellule étrangère à la cellule nerveuse ont été observées très fréquemment dans divers états pathologiques et surtout infectieux. J'ai déjà cité précédemment un grand nombre de travaux sur ce sujet et ne puis qu'accepter les conclusions de René Sand que cette pénétration n'atteint jamais une cellule nerveuse saine. Je ne l'ai observée que dans des états graves de fatigue, d'inanition ou d'intoxication. Athias (1906), qui en a vu quelques exemples chez des animaux sains, dit : « Du fait d'avoir rencontré des cellules nerveuses vacuolisées chez des animaux qui se présentaient à l'état qu'on est convenu d'appeler normal, chez lesquels on ne constatait aucune manifestation morbide ni aucune lésion macroscopique des organes internes, je ne veux nullement conclure que le phénomène dont il s'agit soit normal dans les cellules nerveuses. La formation de vacuoles dans ces cellules, de même que toutes les autres altérations qui frappent souvent d'autres éléments tels que les ovules par exemple, doivent être, à mon avis, regardées comme des altérations pathologiques pour les éléments qui en sont atteints, car elles entraînent forcément chez eux des troubles plus ou moins profonds de la nutrition et du fonctionnement et en déterminent souvent la destruction complète. La pénétration de leucocytes à l'intérieur des cellules nerveuses est également à considérer comme un mode de destruction de ces cellules, qui se passe rarement chez les organismes jouissant d'une bonne santé, plus fréquemment lorsqu'ils sont malades. »

Quelquefois, dans certaines cellules nerveuses, j'ai observé

Holmgren. Nélis (1899) observa une vacuolisation des cellules ganglionnaires spinales dans la rage expérimentale et considéra ce fait comme pathologique. **Menci** (1901) signala des vacuoles dans les cellules nerveuses du lobe électrique de la Torpille. **Athias** (1905) en vit dans les ganglions spinaux de Mammifères d'aspect normal.

des fentes, des lacunes irrégulières, situées surtout dans le cytoplasma périphérique et ouvertes à la surface de la cellule. Cet aspect est, je crois, le plus souvent artificiel, car on l'obtient bien plus fréquemment avec des réactifs déformant les cellules qu'avec d'autres; il semble aussi parfois dû à des chapelets de vacuoles s'ouvrant les unes dans les autres. La rareté et l'inconstance de ces fentes périphériques me font leur refuser toute valeur morphologique et tout rôle physiologique dans la cellule. Restent les cellules vermoulues de Nageotte. M. Nageotte a bien voulu me montrer ses préparations et j'ai pu constater l'aspect très curieux des cellules creusées de galeries; mais cette canaliculisation ne se produit que dans des cellules *mortes* et je ne crois pas qu'admettre à l'état vivant normal des voies préformées mais virtuelles, canalicules ou prolongements des cellules de Cajal, ou une substance directrice, attractive, soit une explication définitive de ce phénomène.

En résumé, mes observations sur les Vertébrés m'amènent à cette conclusion : Les voies sanguines intracellulaires n'existent pas; le réseau complexe, lymphatique ou névroglie, d'Holmgren n'est pas visible; les vacuoles intracellulaires sont dues à une activité physiologique très prolongée; les vacuoles renfermant des cellules étrangères sont pathologiques.

Je n'oublie pas que ce travail est consacré à la cellule nerveuse des Pulmonés, mais il était nécessaire d'établir d'abord ce que l'on a décrit et ce que l'on voit chez les Vertébrés, qui ont toujours été l'objet du plus grand nombre de travaux.

Holmgren (1900) dit qu'il « ne peut citer aucune espèce d'animal où l'on puisse mieux voir la nature des *Saftkanälchen* » que chez *Helix pomatia*, et c'est dans la publication où il les décrit qu'il émet sa théorie du *Trophospongium* et de la dignité physiologique des diverses cellules.

Nous citerons d'abord ses observations et les confirmations qu'elles ont reçues, puis nos propres constatations.

Holmgren (1900), fixant les cellules nerveuses ganglionnaires d'*Helix pomatia* par le sublimé picrique et colorant les coupes par l'hématoxyline au fer-saurefuchsin-orange, observe les faits suivants : Souvent, les grosses cellules nerveuses sont entourées

par un tissu lâche qui est formé de cellules à petit noyau et richement ramifiées. En divers points de la surface des cellules nerveuses, des prolongements provenant des ramifications des cellules interstitielles pénètrent plus ou moins profondément dans le cytoplasma; ces prolongements se ramifient en branches de plus en plus fines qui se soudent de manières variées. En certains points on peut trouver des cellules interstitielles étoilées dont les prolongements entourent la cellule nerveuse sur une grande étendue; de ces prolongements partent des ramifications qui pénètrent dans le cytoplasma. Les prolongements du tissu interstitiel ont une prédilection pour la région située entre le noyau et le cône d'origine, ils se trouvent aussi sur le cône d'origine qu'ils pénètrent; dans le cylindraxe, ils sont parallèles aux neurofibrilles. Holmgren fait suivre cette description de l'exposé de la théorie du *Trophospongium*. Il ajoute : je recommande à ceux qui doutent de ces faits cette étude; la structure dont il s'agit ne se montre nulle part aussi schématique, claire et indubitable.

Bochenek (1901), sans souscrire aux déductions théoriques d'Holmgren, confirme sa description et y ajoute quelques détails intéressants : la zone de cytoplasma qui délimite un canalicule est hyaline, sans aucune granulation; les grandes granulations du cône (pigment) entourent souvent au contraire les canaux. N'ayant pas vu de variations importantes entre les animaux observés l'hiver et l'été, Bochenek fait de ces canaux un organe stable qu'il distingue des formations décrites par Nélis et des productions plus ou moins analogues décrites chez les Vertébrés.

Cette année, Smalwood et Rogers (1908) ont observé également les canalicules lymphatiques dans les cellules nerveuses d'*Helix* et d'*Aplysia*; ils les distinguent des vacuoles qu'ils ont observées à l'état frais.

De ces observations, il faudrait encore rapprocher celles de Rohde dont j'ai déjà parlé et sa théorie de la formation des cellules nerveuses par la névroglie, et de la continuité des cellules interstitielles avec le spongioplasma (Stützgerust).

Par contre, à ces observations s'opposent celles de Mac Clure (1897), qui, ayant différencié la névroglie des cellules nerveuses,

n'a jamais vu sa pénétration; **Mac Clure** s'élève contre l'existence de filaments névrogliaux dans le cytoplasma nerveux et en donne les raisons suivantes : rien, dans la cellule nerveuse, ne se colore comme la névroglie externe quand on emploie certaines colorations électives; on n'observe jamais de pénétration dans les cellules nerveuses fraîches isolées.

J'ai étudié avec grand soin cette question des canalicules et mes observations m'ont amené à distinguer les vacuoles des canalicules (1905), et à considérer les canalicules comme pathologiques (1905). Ces observations ont porté principalement sur *Helix pomatia*, *H. aspersa*, *Arion rufus*, mais aussi sur *H. nemorialis*, *Zonites algirus*, quelques Opisthobranches, *Philine aperta*, *Bulla hydatis*, *Acera bullata*, *Elysia viridis* et un Céphalopode, *Octopus vulgaris*.

Dans la zone périphérique de certaines cellules nerveuses d'animaux tués en pleine activité, on observe des vacuoles plus ou moins régulières, sans parois propres, limitées par une couche de cytoplasma peut-être un peu plus dense et plus colorable. Ces vacuoles sont plus ou moins nombreuses, parfois alignées en chapelet, certaines communiquant entre elles (Fig. XIV; Pl. XV, fig. 4; Pl. XVI, fig. 21 et 22). Les plus externes peuvent s'ouvrir à la surface dans les espaces péri-cellulaires. Elles renferment une substance claire, homogène et ne contiennent aucune granulation. Elles sont sans relations avec les filaments et les noyaux névrogliaux et doivent donc être distinguées des canalicules intracytoplasmiques. Leur visibilité à l'état frais est la meilleure preuve de leur réalité; cependant les cellules fixées peuvent en présenter d'artificielles; c'est ainsi que des cellules riches en substance lipochrome, dont les graisses ont été dissoutes, prennent un aspect très vacuolaire, chaque amas de pigment étant remplacé sur les coupes par des trous. Les cellules passées par un solvant des graisses, xylol, chloroforme, toluène avant traitement par la méthode de **Kopsch** ou celle de **Sjövall**, ont également un aspect vacuolaire artificiel, leur cytoplasma paraissant piqué d'une multitude de petites vacuoles. Je n'ai pu observer le mode de formation de ces vacuoles, mais le fait qu'elles ne sont nombreuses que dans cer-

taines conditions, jeûne prolongé pendant l'activité estivale chez les Pulmonés, diverses intoxications chez les Opisthobranches, me font penser à les comparer à celles qu'on a décrites et que j'ai observées chez les Mammifères. Une hypothèse très plausible est qu'elles seraient liées à un état d'altération peut-être physiologique, mais en tout cas très voisin d'un état pathologique, à la frontière de la maladie, et qu'elles seraient produites par accumulation des produits de déchet de l'activité cellulaire.

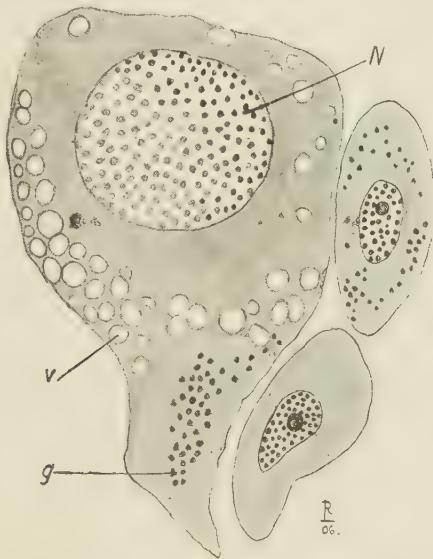


Fig. XIV. — Cellule nerveuse d'*Arion rufus*, renfermant de nombreuses vacuoles. (Laguesse, safranino). N, noyau; v, vacuoles; g, granulations lipochromes. (*Bibl. Anat.*, 1906). Le dessin représente les vacuoles limitées par une ligne qui n'est que le bord du protoplasma.

A côté de ces vacuoles à peu près sphériques, on observe dans certaines cellules, après fixation, des fissures, des fentes rectilignes ou irrégulières, s'enfonçant dans le cytoplasma. Certaines ne sont dues qu'à des chapelets de vacuoles déformées, mais la plupart sont des artifices dus à une mauvaise fixation ou à une mauvaise inclusion. J'ai déjà signalé les fixateurs qui altèrent le plus la forme des cellules; ce sont ceux qui montrent le plus souvent ces fissures intracytoplasmiques. Dans un ganglion fixé par le liquide de Zenker, j'ai vu de ces fentes traverser la cellule de part en part en passant dans le noyau; je refuse de considérer de pareils aspects comme réels et de les

décrire comme des canalicules. Les fixateurs osmio-chromiques, par contre, ne montrent pas ces formations.

Nous arrivons maintenant à l'étude des canalicules de **Holmgren**. Ceux-ci existent réellement mais ne présentent pas tout à fait l'aspect qu'**Holmgren** a décrit.

Dans le cytoplasma de certaines cellules, généralement très rares, parfois plus nombreuses, des ganglions nerveux d'*Helix pomatia* ou d'autres Mollusques, on voit quelques très minces filaments provenant d'un noyau de névroglie logé dans une



Fig. XV. — Cellule nerveuse d'*Helix pomatia* montrant quelques filaments névrogliaux intracytoplasmiques (Laguesse D, safranine, vert lumière). N, noyau de la cellule nerveuse; n, noyaux de névroglie; a, noyau de névroglie situé dans le cytoplasma nerveux; g, granulations lipochromes (Bull. Soc. Philom., 1905).

dépression de la surface cellulaire (Fig. XV; Pl. XVI, fig. 22); ces prolongements sont simples ou ramifiés. Dans d'autres cellules, les ramifications dans le cytoplasma sont plus nombreuses et avancent plus loin vers le centre (Fig. XVI; Pl. XVI, fig. 46 et 48). Enfin dans quelques cellules on voit pénétrer dans le cytoplasma non seulement des filaments mais aussi des noyaux névrogliaux; la formation névrogliale à l'intérieur de la cellule nerveuse occupe alors une assez grande partie du cytoplasma (Fig. XVII; Pl. XVI, fig. 47).

Quand je signalai ces faits à la réunion de l'*Association des Anatomistes* (Bordeaux, 1906), MM. Benda, de Nabias, Renaut voulurent bien me faire remarquer que les canalicules de **Holmgren** pourraient n'avoir pas toujours l'origine que je leur

attribuais, mais être souvent artificiels. La présence dans les canalicules d'un filament en continuité avec une cellule névrogliques externe est une garantie qu'il ne s'agit ni de fissures, ni de produits artificiels résultant du gonflement ou de la rétraction des corps de Nissl. Les ramifications des filaments montrent bien qu'il ne s'agit pas de simples dépressions au

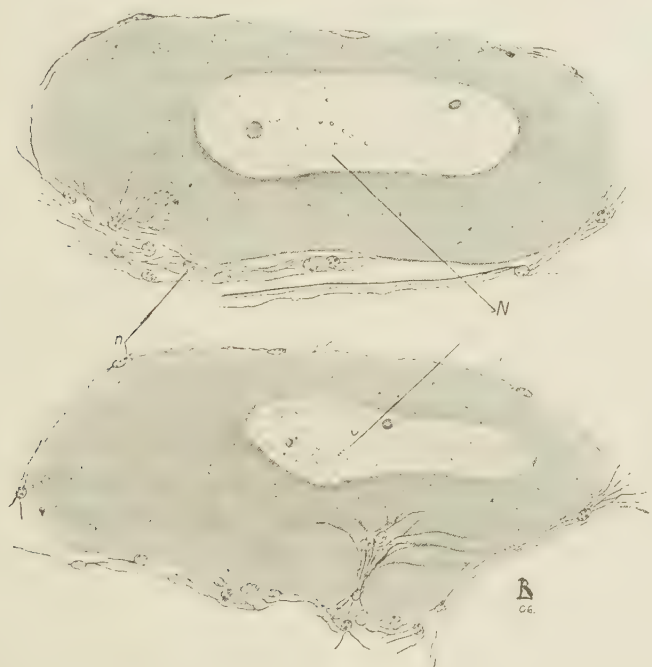


Fig. XVI et XVII. — Cellules nerveuses d'*Helix pomatia* à filaments névrogliques intracytoplasmiques (Bouin, bleu de toluidine, éosine).

fond desquelles la névroglie se trouverait engagée. D'autres raisons : l'accumulation des noyaux névrogliques au point de pénétration, l'aspect hyalin du cytoplasma voisin sont des preuves que les canalicules ne sont pas artificiels et qu'ils sont très différents d'une fissure ou d'un plissement quelconque.

Je ne parlerai pas ici des colorations différentielles de la névroglie ni de sa structure, cette étude étant mieux à sa place auprès de celle des enveloppes de la cellule nerveuse. Je renvoie donc à ce chapitre pour la connaissance des méthodes techniques qui permettent d'observer la névroglie distinctement.

Je parlerai seulement de l'aspect des cellules nerveuses envahies. Chaque fois qu'on observe des pénétrations de filaments névrogliques dans le cytoplasma nerveux, on observe également dans celui-ci une zone hyaline entourant ces prolongements; ce fait, déjà signalé par **Bochenek**, s'accorde mieux avec l'hypothèse d'une attaque de la cellule nerveuse qu'avec celui d'une nutrition. La zone hyaline est d'autant plus étendue que la pénétration est plus profonde. La pénétration de la névroglie est surtout abondante dans le cône d'origine de l'axone, et particulièrement dans la région des grains lipochromes. Ce fait est peut-être dû à ce que cette région est la plus éloignée du noyau ou qu'elle manque de substance chromatophile.

L'aspect de canalicules décrit par **Holmgren** n'est pas tout à fait exact; à vrai dire, on voit un filament lisse, mince, homogène, bien différent par sa réfrangibilité du cytoplasma voisin; l'aspect de canalicules ne saurait être dû, je crois, qu'à une rétraction du cytoplasma nerveux ou qu'à la réfringence du filament donnant l'impression d'un canal à double contour. Le filament est en plein cytoplasma sans aucune membrane d'enveloppe. Il part toujours, à la périphérie, d'une cellule névroglique, près de son noyau; je n'ai jamais vu les anastomoses décrites par **Holmgren** et formant un réseau compliqué qui suggérerait la comparaison avec les réseaux internes de **Kopsch** et de **Golgi**. Je dois dire d'ailleurs que la méthode employée par **Holmgren** m'a donné constamment de mauvais résultats et que les déformations qu'elle produit la rendent peu précise pour l'étude des vrais canalicules.

Un autre fait important, qui n'a pas été signalé avant moi, est l'accumulation des cellules névrogliques autour du point de pénétration du ou des filaments névrogliques. Toujours, sans aucune exception, on observe un grand nombre de cellules névrogliques gonflées, dilatées, autour du pseudo-canalicule; dans certaines cellules, on a même l'impression d'une véritable coulée de cellules névrogliques dans la cellule nerveuse (Fig. XVII). Malheureusement, le phénomène n'est pas visible sur les cellules vivantes et je ne puis dire ni la manière dont

s'accumulent les cellules névrogliales, ni leur mode de pénétration. Quoi qu'il en soit, ce fait est intéressant car il rapproche ces phénomènes de ceux observés chez les Vertébrés dans divers états pathologiques : accumulation et gonflement des cellules névrogliales semblent toujours accompagner et probablement précéder leur pénétration.

Les canalicules de **Holmgren** ne sont pas visibles dans toutes les cellules nerveuses, les petites et les moyennes n'en présentent jamais ; les grandes et les énormes, que quelquefois. Dans les cellules nerveuses d'animaux sains, bien nourris, d'activité normale, on n'observe presque jamais de canalicules. Tout au plus, par ci, par là, une cellule de grande taille montre quelques courts prolongements dans la zone la plus externe de son cytoplasma. Souvent des ganglions entiers n'en ont pas un. Ce fait est important, car il montre bien que les canalicules de **Holmgren** ne sont pas morphologiques. D'autres raisons abondent en ce sens : les canalicules ne sont pas plus fréquents pendant l'activité estivale que pendant l'hibernation ; ils deviennent plus fréquents pendant la chromatolyse, comme **Holmgren** lui-même l'a observé.

Les canalicules sont nombreux et bien développés dans les cellules nerveuses d'*Helix* s'asphyxiant par immersion. Si l'on plonge un *Helix* dans un vase plein d'eau, on observe, vers la 36°-48° heure, l'abondance des canalicules ; ceux-ci augmentent de taille et de nombre jusqu'à la mort de l'animal, vers le 2° ou 3° jour suivant la saison. Ils sont contemporains de la chromatolyse intense et les deux phénomènes semblent avoir lieu simultanément. Les mêmes faits peuvent être observés chez les Opisthobranches que j'ai étudiés, placés dans l'eau douce non aérée ou dans des solutions toxiques. Le détail de ces recherches sera relaté plus loin. Chez *Bulla hydatidis* entre autres, j'ai vu, au moment de la mort, des cellules nerveuses détruites, réduites à leur noyau, entourées de très nombreuses cellules névrogliales accolées à celui-ci. Dira-t-on qu'il s'agissait là de phénomènes nutritifs ?

Je crois avoir démontré que les canalicules de **Holmgren** ne sont pas morphologiques, puisqu'ils sont très rares ou absents

chez des animaux sains, en pleine activité et par conséquent à échanges nutritifs intenses. S'ils apparaissent seulement dans les cellules nerveuses altérées, peut-on leur attribuer un rôle nutritif ou destructeur? Tous les faits que j'ai cités plaident en faveur de la deuxième hypothèse : la zone chromatolytique qui les entoure, leur présence dans des cellules mortes, l'accumulation névroglique dont ils proviennent, sans compter leur grande analogie avec les phénomènes de neuronophagie observés par de nombreux pathologistes, chez l'Homme et les Vertébrés supérieurs, dans diverses lésions de la cellule nerveuse. Chez les Invertébrés que j'ai étudiés comme chez l'Homme, les cellules névrogliques ne semblent pas agir par phagocytose : jamais on ne voit de débris cellulaires dans leur protoplasma; leur action semble plutôt cytolytique; la zone hyaline qui les entoure en est l'indice; il me paraît donc vraisemblable d'admettre que les canalicules de *Holmgren* sont pathologiques et détruisent par histolyse les cellules nerveuses déjà lésées.

Le fait qu'un *Helix* asphyxié pendant 36 et même 48 heures peut revenir à la vie n'est pas un argument contre ma manière de voir, car on peut observer, quoique rarement, dans certains ganglions, des nids névrogliques vides qui ont contenu très probablement une cellule nerveuse disparue.

Comment se fait-il que de si nombreux auteurs aient observé des canalicules dans les cellules nerveuses normales et que tant de travaux aient confirmé les descriptions de *Holmgren*? Tout d'abord, je ne nie pas que, très rarement il est vrai, on ait pu voir des canalicules dans des cellules nerveuses d'animaux considérés comme sains. J'ai déjà rappelé l'opinion d'*Athias* que je partage; il n'en faut pas conclure que ce phénomène est normal; il peut être dû à une altération d'une cellule nerveuse particulière, ou à ce que l'animal considéré comme sain est en réalité dans un état pathologique non reconnu. La théorie d'*Holmgren* bouleversant la théorie cellulaire classique et présentant par là un grand intérêt, on s'est empressé de signaler tous les faits qui s'accordent avec elle, même s'ils sont exceptionnels.

Mais le plus grand nombre des observations de canalicules est

dû, je crois, au peu d'intérêt que les morphologistes attachent trop souvent à l'état physiologique des animaux qu'ils examinent. Je crains fort qu'on n'achète des Escargots, de provenance inconnue, par exemple, et qu'on ne les laisse plusieurs jours, plusieurs semaines peut-être, dans un bocal, avant de prendre leurs ganglions; on observe ainsi des animaux sinon asphyxiés, tout au moins inanitiés depuis fort longtemps et dans un état tout à fait anormal. On recueille, à marée basse, des animaux marins, et on les fixe plusieurs heures, plusieurs jours après, quand ils sont restés inanitiés dans une eau plus ou moins altérée. On prélève les tissus à examiner chez un Mammifère plusieurs heures après la mort. Des observations faites dans de telles conditions ne sauraient avoir de valeur morphologique¹.

Substance chromatophile. — Je me suis efforcé dans les paragraphes précédents, d'éclaircir la question des multiples réseaux qu'on a décrits dans la cellule nerveuse, j'essaierai dans les suivants de préciser ce que l'on sait des nombreuses granulations cytoplasmiques. La substance chromatophile étant de toutes la plus importante et la mieux connue, je l'examinerai tout d'abord.

La substance chromatophile a reçu de nombreux noms des auteurs qui l'ont étudiée. La liste de ces synonymies a été établie très complètement par **Athias** (1905) et je ne puis que la reproduire d'après lui : granules chromatiques (**Nissl**), granulations ou concrétions chromatiques (**Benda**), stries chromatiques (**Friedmann**), fuseaux chromatiques (**Simarro**, **Quervain**), granulations, filaments et bâtonnets de chromatine (**Schaffer**), granules et blocs chromophiles (**Lenhossék**), grumeaux, fuseaux et granules chromatiques (**Cajal**), blocs et éléments chromatiques ou chromophiles (**Van Gehuchten**), granulations et corpuscules de **Nissl** (**Goldscheider** et **Flatau**), neurochondres (**Schneider**), etc. Je préfère employer le nom de substance chromatophile qui ne préjuge rien ni de la forme, ni de la nature chimique de ces éléments.

1. Les observations de canalicules dans les cellules autres que les nerveuses me semblent avoir la même cause.

J'étudierai d'abord la substance chromatophile chez les Vertébrés où elle est le mieux connue, puis chez les Pulmonés où elle n'a été l'objet que d'un petit nombre de travaux. Je décrirai d'abord son aspect, ses réactions colorantes, chimiques, puis ses variétés morphologiques, ses variations embryogéniques et physiologiques, enfin les hypothèses qu'on a faites sur son rôle dans la cellule.

La même question se pose pour la substance chromatophile que pour toutes les autres substances non visibles dans la cellule nerveuse vivante. Existe-t-elle sous une forme figurée? Ou bien précipite-t-elle par coagulation pendant la fixation? **Kronthal** (1890) la considère comme un produit de destruction *post mortem* des neurofibrilles; il n'y a pas lieu de s'arrêter à cette opinion, puisque nous verrons que **Collin** a pu mettre en évidence, successivement dans la même cellule, le réseau neurofibrillaire et la substance chromatophile, et que sur des coupes fixées à l'alcool ou au formol on peut, à volonté, colorer la substance chromatophile ou imprégner les neurofibrilles. **Held** (1895), **Fischer** (1896), **Bonne** (1896) admettent que les blocs, les granules chromatophiles ne sont que les produits de coagulation, dus aux fixateurs, d'une substance dissoute dans le plasma vivant. **Dogiel** (1896) fait remarquer que l'invisibilité dans la cellule vivante n'est pas une preuve de non-existence, mais peut être due à une réfrangibilité semblable à celle du reste du cytoplasma. **Held**, au contraire, admettant que la substance chromatophile est soluble dans les alcalis, insoluble dans les acides, pense qu'elle se précipite après la mort quand la cellule devient acide; en effet, il provoque la précipitation et fait apparaître les granules aussitôt après la mort en baignant la cellule dans de l'acide acétique à 1/10 000°. Cette hypothèse de **Held** que la cellule est alcaline *in vivo*, acide *post mortem* est fort intéressante; divers auteurs ont cherché à l'appuyer sur des faits. **Langendorff** et **Halliburton** ont vu la substance grise, toujours alcaline pendant la vie, devenir acide peu de temps après la mort; **Heidenhain** et **Geschleiden** affirment que la substance grise du cerveau est toujours acide; **Moleschott** et **Battichini** assurent également que la substance grise du cerveau et de la

moelle est acide plus que la substance blanche; **Turner** (1899) admet que le tissu nerveux a une réaction acide par le tournesol et la phtaléine du phénol, alcaline par le méthylorange, qu'il contient un complexe de substances alcalines et d'autres acides et qu'on ne peut expliquer la formation *post mortem* de blocs chromatophiles par acidification de la cellule. **Athias** (1905) a vu la substance grise d'animaux variés toujours alcaline pendant les 20 ou 30 minutes qui suivent la mort, confirmant ainsi les recherches de **Langendorf** et **Halliburton**; mais, contrairement à **Held**, il n'admet pas que cette alcalinité soit une raison d'admettre que la substance chromatophile est en dissolution : la réaction alcaline peut être due aux tissus interstitiel et lymphatique, et de plus la solubilité des corps de **Nissl** en milieu alcalin n'est pas prouvée.

A part ces travaux sur l'état de solution *in vivo* de la substance chromatophile, la plupart des auteurs admettent la présence de corps chromatophiles dans la cellule nerveuse vivante. **Lenhossék** (1896) a vu des granules et des blocs immédiatement après la mort, sans addition d'aucun liquide fixateur ou colorant. **Turner** (1899), colorant cinq à dix minutes par le bleu de méthylène en solution physiologique, a vu également des granules, mais **Held** pense que le bleu de méthylène agit comme fixateur et les précipite. **Ewing** (1898) admet que les éléments chromatophiles sont homogènes pendant la vie, granuleux après la mort. **Turner** (1899) constata que, dans une solution physiologique de bleu de méthylène, les corps de **Nissl** sont visibles immédiatement après la mort. **Arnold** (1900) admit qu'ils sont formés de granulations de taille variable, de réfrangibilité et de colorabilité différentes et qu'ils existent *in vivo*. **Martinotti** et **Tirelli** (1900) considèrent la substance chromatophile comme formée d'éléments semi-liquides pendant la vie. **Sjövall** (1899) prétend que la substance chromatophile est formée *in vivo* de petits granules qui se réunissent sous l'action nocive du bleu de méthylène en granules et blocs irréguliers. **Poloumordvinow** (1901), examinant les cellules nerveuses dissociées aussitôt après la mort dans du sang de l'animal additionné de bicarbonate de soude et de bleu de toluidine, colore les blocs chromatophiles pendant que

des cellules vibratiles continuent de battre; il en conclut qu'ils existent *in vivo* et qu'ils ne sont pas facilement solubles dans les liquides alcalins. Luzzatto (1902) confirma ces conclusions. Bethe (1903) affirme avoir vu les éléments chromatophiles dans des cellules nerveuses de Grenouille sans addition d'aucun réactif. Carrier (1904) admet également que la substance chromatophile existe dans les cellules nerveuses fraîches sous la même forme qu'après action des fixateurs et colorants. Athias (1905) soutient la même opinion que les corps de Nissl ne sont pas des produits de coagulation *post mortem*, et il lui donne un nouvel argument : l'absence constante de substance chromatophile dans le cône d'origine du cylindraxe.

Je n'ai jamais pu voir la substance chromatophile dans les cellules nerveuses sans addition de réactifs. Je ne sais donc pas résoudre la question de savoir si elle est *in vivo* en solution ou figurée. J'ai déjà dit, dans un paragraphe précédent consacré aux considérations générales sur la structure du cytoplasma, ce qui plaide pour et contre chacune de ces deux possibilités et l'incertitude dans laquelle nous devons rester actuellement; je ne pourrais que me répéter ici. La même question se pose, en effet, pour toutes les structures non observables *in vivo* et c'est la raison pour laquelle j'avais réuni tout ce que l'on peut en dire dans un paragraphe spécial, placé au début de l'étude du cytoplasma.

La substance chromatophile peut être étudiée par un grand nombre de procédés. Un des plus simples est celui par lequel Nissl l'a mise en évidence. Les pièces sont fixées dans l'alcool à 96°, et les coupes colorées par une solution de bleu de méthylène additionnée de savon de Venise. L'alcool peut être remplacé par le formol, le sublimé, etc.; le bleu de méthylène par le bleu de toluidine, la thionine, le rouge neutre, etc.

Sur des coupes ainsi traitées, la substance chromatophile apparaît dans les cellules sous forme de blocs et de grains dont la taille varie de 0, μ 1 à 2 μ et plus. La forme de ces corps est très irrégulière et semble être en rapport avec leur disposition dans la cellule et avec la forme de celle-ci. Les corps chromatophiles, quelle que soit leur taille, n'ont pas une surface lisse;

ils présentent une série d'aspérités d'où partent, d'après **Nissl**, de minces filaments qui vont à d'autres corps semblables. La plupart de ces corps ont une structure spongieuse, vacuolisée, comme l'ont signalé **Nissl**, **Lenhossék**, **Cajal**, etc. Ils semblent même formés de très petites granulations comme l'a vu **Quervain**. Quels sont les rapports de la substance chromatophile avec les autres structures du cytoplasma?

Benda (1895) et **Juliusburger** (1896) admettent que les très fines granulations des corps chromatophiles baignent dans une substance homogène. **Lenhossék** (1895), **Flemming** (1895), **Becker** (1895), **Marinesco** (1897), **Bühler** (1898) soutiennent qu'elles sont réunies par une substance fondamentale ou intermédiaire. **Cajal** décrit les corps chromatophiles comme formés d'un réseau ou d'un système d'alvéoles de substance achromatique incrusté de granulations de substance chromatophile; le réseau achromatique se continue avec le réseau spongioplasmique; **Van Gehuchten** partage l'opinion de **Cajal** que la substance chromatophile imprègne le réseau spongioplasmique dont elle occupe les points nodaux; **França**, **Donaggio**, **Athias** sont arrivés aux mêmes conclusions. Par contre, **Lugaro** admet que la substance chromatophile se trouve entre les fibrilles et dans les endroits non occupés par le réseau de spongioplasma; **Cox** dit également que la substance chromatophile est indépendante des fibrilles cytoplasmiques. Mes observations, tant sur les Vertébrés que sur les Invertébrés, me font confirmer les descriptions de **Cajal**; la substance chromatophile est disposée aux points nodaux des mailles du réseau spongioplasmique.

Si, comme je suis tenté de le faire, on admet que le réseau neurofibrillaire n'est qu'un aspect du réseau spongioplasmique, on dira que la substance chromatophile incruste les neurofibrilles du corps cellulaire. **Bethe** avait admis que les neurofibrilles passent entre les corps de **Nissl**; **Cajal**, que les fibrilles primaires passent entre les fibrilles secondaires dans la substance chromatophile. Récemment **Collin** (1906) a pu colorer successivement dans la même cellule le réseau neurofibrillaire puis la substance chromatophile, et, en comparant les figures obtenues, il arrive à cette conclusion que « les grains, les fuseaux

chromatophiles se superposent exactement aux neurofibrilles à trajet longitudinal. »

J'ai déjà dit que la substance chromatophile manque autour des canalicules de **Holmgren**. Je puis ajouter qu'elle manque également dans les parties du cytoplasma occupées par les grains lipochromes dont il sera question plus loin.

La distribution de la substance chromatophile dans la cellule n'est pas uniforme. Dans le cytoplasma, elle est généralement plus dense autour du noyau qu'à la périphérie; elle manque totalement dans le cône d'origine, de l'axone. Dans les prolongements protoplasmiques, elle se rencontre, tandis qu'elle manque dans le cylindraxe. Ce mode de répartition est très intéressant à rapprocher du fait que l'attaque de la névrogie se fait d'abord dans le cône d'origine et que les canalicules y sont les plus fréquents, et aussi de cet autre fait que les boutons terminaux d'**Auerbach** ne s'observent qu'à la surface du corps cellulaire et des prolongements protoplasmiques, par conséquent dans des régions contenant de la substance chromatophile.

On s'est efforcé de préciser la nature de la substance chromatophile, soit par les méthodes histologiques, soit par les méthodes histo-chimiques.

On a reconnu qu'elle n'est pas seulement visible après action de l'alcool ou du formol, mais aussi après fixation par le sublimé, le sublimé acétique, le liquide de Gilson, celui de Carnoy¹. On a pu la colorer non seulement par les couleurs d'aniline bleues et basiques mais encore par la safranine, le rouge neutre, le carmin aluné, le rouge Magenta, l'hématoxyline de **Bœhmer**, l'hématoxyline de **Delafield**. Les anilines basiques sont cependant les colorants de choix de la substance chromatophile. Est-elle uniquement basophile? **Nissl** (1894), **Colucci** (1897), **Heimann** (1898) admettent qu'elle est amphophile et peut se colorer par les couleurs acides; par contre **Benda** (1895), **Rosin** (1898), **Eve** (1896), **Cajal** (1896) affirment qu'elle est exclusivement basophile; **Bühler** (1898) observe qu'elle est basophile mais qu'elle peut se teindre par quelques couleurs acides: rubine, rouge Bordeaux;

1. Remarquons que tous ces liquides sont de ceux qui font apparaître un réseau.

Levi (1896) admet que sa basophilie est faible parce que dans le mélange de **Biondi** elle prend la fuchsine acide et parce que la safranine la colore peu, en opposition avec la chromatine nucléaire; **Athias** (1905) la considère comme basophile mais différente de la chromatine nucléaire.

Les recherches microchimiques relatives à la substance chromatophile ont surtout porté sur l'action des acides, des alcalis, la digestion peptique, l'analyse des corps simples qui entrent dans sa constitution.

Held (1895) observa qu'elle est insoluble dans les acides, l'alcool, l'éther et le chloroforme, soluble dans les alcalis et les solutions de ferricyanure de potassium et de carbonate de lithine; elle n'est pas digérée par la pepsine chlorhydrique; **Bühler** (1898), **Macallum** (1898), **Scott** (1898) confirmèrent que la substance chromatophile est insoluble dans les acides; **Macallum** et **Scott** confirmèrent également qu'elle n'est pas attaquée par la digestion chlorhydro-peptique mais observèrent sa digestion par la trypsine. **Bühler**, **Eve** (1896), **Ewing** (1898) constatèrent sa solubilité dans les alcalis, tandis que **Scott** admit qu'il s'agit simplement d'une perte de sa colorabilité. **Ewing** nia sa solubilité dans le carbonate de lithine. **Bühler** la dissout dans le chlorure de sodium en solution physiologique. **Bethe** (1903) nia la solubilité de la substance chromatophile dans les alcalis; il admit que les corps de **Nissl** renferment une substance, l'acide de **Nissl**, qui a une colorabilité primaire par les couleurs basiques d'aniline: cet acide forme avec les alcalis des sels solubles, mais laisse intacte une autre substance de même forme que les corps de **Nissl** mais non colorable. **Bethe** nia également l'insolubilité dans les acides et la résistance à la digestion chlorhydro-peptique. **Athias** (1905) reconnut que la substance chromatophile n'est pas entièrement soluble dans les alcalis, mais qu'elle est insoluble dans les acides. J'ai observé que la substance chromatophile n'est plus colorable après action de l'ammoniaque sans pouvoir dire s'il s'agit d'une dissolution ou d'une perte de colorabilité; par contre, elle est insoluble dans les acides puisqu'elle est nettement visible après action d'un fixateur acide; je n'ai pas essayé de digestions artificielles.

Held, Macallum, Scott ont reconnu la présence du phosphore dans la substance chromatophile, Macallum et Scott celle du fer; ils la considèrent donc comme formée de nucléo-protéides, ce que nie Bethe qui croit l'existence du phosphore non démontrée.

Le fait que la substance chromatophile est composée de nucléo-protéides n'entraîne pas cette conclusion qu'elle est identique à la chromatine du noyau ou qu'elle en provient. Nissl, Levi ont déjà mis en garde contre cette confusion. La réaction de la substance chromatophile au mélange de Biondi, sa faible affinité pour la safranine et l'hématoxyline au fer la distinguent nettement de la chromatine au point de vue histologique; nous parlerons plus loin de la question de son origine, cytoplasmique ou nucléaire.

La substance chromatophile varie en quantité et comme aspect suivant les cellules, et, dans une même cellule, suivant l'état de son développement et ses états physiologiques.

Nissl (1895) classa les cellules nerveuses des Vertébrés, d'après leur richesse en substance chromatophile, en somatochromes, caryochromes et cytochromes; les somatochromes sont pour la plupart des cellules de grande taille, elles sont riches en substance chromatophile; les caryochromes, de petites dimensions, en renferment peu; les cytochromes ou granuli, très petits éléments cellulaires, n'en contiennent pas. A ces divers groupes se rapportent diverses structures nucléaires qui donnent à cette classification une plus grande valeur morphologique.

D'après la disposition des corps chromatophiles dans le cytoplasma des cellules somatochromes, Nissl distingua quatre types distincts : 1° cellules stichochromes, à corps de Nissl allongés et plus ou moins concentriques à la surface cellulaire; 2° cellules arkyochromes à corps de Nissl en réseau; 3° cellules arkyo-stichochromes, intermédiaires entre les précédentes; 4° cellules gryochromes à fines granulations chromatophiles.

Nissl admit que les différences de structure de la substance chromatophile correspondent à des différences de fonctionnement physiologique; ainsi, toutes les cellules ayant la même structure que celle des cellules des cornes antérieures de la

moelle seraient motrices, quelle que soit leur situation topographique. **Benda** (1895) s'éleva contre cette hypothèse car les cellules motrices des cornes antérieures de la moelle ont la même structure que celles des cornes postérieures; **Bühler** (1898) la déclara inacceptable parce qu'elle groupe des cellules physiologiquement différentes et en sépare d'autres physiologiquement semblables. L'hypothèse de **Nissl** et même ses classifications n'ont qu'une valeur limitée. Certes, toutes les cellules semblables d'un même organe, pyramidales de l'écorce cérébrale, cellules de **Purkinje** du cervelet, etc., ont morphologiquement la même disposition de la substance chromatophile, mais on ne saurait déduire de là qu'elles ont toutes le même rôle physiologique. Bien plus, il ne faudrait pas croire que chaque catégorie de **Nissl** forme un groupe de cellules bien délimité : en réalité, la disposition de la substance chromatophile dans une cellule donnée varie avec son état physiologique et l'on peut obtenir, par exemple par action d'un agent physiologique ou pathologique donné, un aspect arkyochrome ou gryochrome, des mêmes cellules.

On a étudié l'origine de la substance chromatophile dans la cellule nerveuse, son mode d'apparition, ses variations au cours du développement.

Relativement à son origine, deux théories sont en présence, celle de l'origine cytoplasmique et celle de l'origine nucléaire. **Solowtsoff** (1898), **Bombici** (1899), **Marinesco** (1899), **Olmer** (1899) **Van Biervliet** (1900) semblent admettre sa formation dans le cytoplasma et voient une teinte diffuse de celui-ci précéder l'apparition des corps de **Nissl**. Par contre **Collin** a récemment (1906) soutenu l'hypothèse d'une formation nucléaire de la substance chromatophile et invoqué les arguments suivants en sa faveur : 1° les recherches de **Scott** (1899) montrent qu'il existe un lien génétique entre la chromatine nucléaire et la substance chromatophile cytoplasmique; 2° les observations d'émigration du nucléole hors du noyau, celles de sortie de particules chromatiques dans le cytoplasma; les caractères cinétiques du nucléole, observés par **Collin** lui-même pendant la période d'apparition de la substance chromatophile, semblent

démontrer l'intervention du noyau dans la différenciation des corps de Nissl. J'ai déjà parlé des sorties de substances figurées à travers la membrane nucléaire et des caractères histologiques différenciant la substance chromatophile de la chromatine. Je crois la question de son origine non encore résolue et je n'ai pas fait de recherches sur ce sujet.

L'apparition de la substance chromatophile dans le cytoplasma et ses variations pendant le développement ont été assez longuement étudiées : Solowtsoff (1898) constata, chez des embryons d'Homme, de Bœuf et de Porc, qu'elle apparaît dans les cellules des ganglions spinaux avant que dans les cellules cérébrales et qu'elle se montre dans ces dernières sur les points nodaux et les trabécules du réseau spongioplasmique. Bombici (1899), chez le Poulet, observa que le cytoplasma des cellules nerveuses se colore d'abord uniformément puis montre des fuseaux grumeleux ou fibrillaires plus colorables ; la spécificité de la substance chromatophile augmente ensuite vers la fin de l'incubation. Dall'Isola (1898), chez l'embryon de Veau, vit d'abord une masse amorphe fusiforme de substance chromatophile autour du noyau, puis des amas irréguliers à la périphérie, et enfin l'aspect adulte qui est réalisé bien avant la naissance. Marinesco (1899), chez l'embryon humain, observa une substance périphérique amorphe dans laquelle apparaissent des grains puis des blocs qui s'individualisent d'abord à la périphérie. Olmer (1899) vit, chez l'embryon de Brebis, une teinte diffuse du cytoplasma puis des granulations périphériques et parfois aussi un croissant autour du noyau. Van Biervliet (1900), sur l'embryon humain, fit les constatations suivantes : dès le premier mois de vie intra-utérine, le cytoplasma se teinte uniformément en bleu ; vers le troisième mois, des grains et des blocs apparaissent et envahissent le corps cellulaire de la périphérie vers le centre ; la substance chromatophile dissoute persiste jusqu'à la naissance mais manque chez l'adulte ; l'état de « chromolyse physiologique qu'on observe au troisième mois est à rapprocher de l'état de chromolyse expérimentale obtenu chez l'adulte par section du cylindraxe. » Fragnito (1902), de la théorie duquel j'ai déjà parlé, admet que la substance chromatophile provient de la substance

nucléaire de neuroblastes secondaires dégénérés et qu'elle apparaît autour du noyau du neuroblaste primaire sous forme de couronnes de granules. **Joris** (1904) confirma les observations de **Van Biervliet**; **Besta** (1904) vit l'apparition des blocs chromatophiles chez l'embryon de Poulet vers le dixième jour. **Collin** (1906) arrive à des conclusions légèrement différentes : les éléments chromatophiles apparaissent d'abord au voisinage immédiat du noyau puis gagnent la périphérie du cytoplasma.

Je ne me suis pas occupé de cette question.

On a beaucoup étudié les variations physiologiques et pathologiques de la substance chromatophile. J'en dirai quelques mots ici, car ils nous serviront à expliquer le rôle probable que joue cette substance dans le fonctionnement de la cellule nerveuse, et de plus ils montreront la valeur exacte qu'il faut attribuer aux classifications de **Nissl**.

On peut obtenir une modification de la substance chromatophile allant jusqu'à sa disparition, modification que **Marinesco** a nommée chromatolyse¹, en employant des moyens très variés. Les agents mécaniques (section, écrasement, arrachement du cylindraxe), les agents physiques (excitation électrique), les agents chimiques, les agents physiologiques (activité prolongée, fatigue, inanition, insomnie), les ligatures de vaisseaux, les extirpations de certaines glandes, les injections de toxines, les infections, certains états pathologiques, etc., amènent une destruction de la substance chromatophile. De très nombreux travaux ont paru sur cette question, dont un certain nombre seront analysés dans la deuxième partie. Les corps de **Nissl** diminuent puis disparaissent soit en prenant un aspect granuleux, poussiéreux, soit en rendant colorable tout le cytoplasma; les granulations perdent leur colorabilité plus ou moins vite. **Nissl**, **Marinesco**, **Lugaro** ont vu la chromatolyse débiter près du cône d'origine de l'axone. Elle peut se présenter d'abord dans la zone périphérique du cytoplasma ou dans la zone cen-

1. Le terme de chromatolyse avait été employé auparavant par **Flemming** (1883) pour désigner une modification du noyau; il aurait peut-être mieux valu choisir un autre mot pour la substance chromatophile afin d'éviter une confusion possible.

trale ou encore dans la zone intermédiaire. **Marinesco** a cru pouvoir attribuer la chromatolyse périphérique à une lésion primitive de la cellule, produite par action directe d'un agent nocif sur le corps cellulaire, et la chromatolyse centrale à une lésion secondaire, due à une lésion primitive produite loin du corps cellulaire (section du cylindraxe par exemple). Cette distinction semble n'avoir rien d'absolu. De plus, dans certains cas, la chromatolyse peut être diffuse ou même intermédiaire comme **Étienne et Champy** (1908) l'ont encore récemment observé. Généralement la chromatolyse s'accompagne d'autres modifications cellulaires telles qu'augmentation du volume cellulaire, déplacement du noyau et du nucléole, formation de vacuoles intracytoplasmiques, etc. La facilité avec laquelle on peut observer ces différents états, le peu de causes d'erreurs que présente la méthode de **Nissl** font que ces recherches ont été des plus fructueuses pour la connaissance des centres nerveux. La chromatolyse a été interprétée de différentes façons : **Nissl** la considère comme un phénomène régressif et cette opinion est à rapprocher des observations de **Van Biervliet**, qui a comparé les aspects de chromatolyse expérimentale à ceux de la substance chromatophile pendant le développement; **Lugaro**, **Marinesco** l'interprètent comme une dégénérescence. **Van Gehuchten** (1897) la considère comme une modification cellulaire plutôt que comme une lésion ou une dégénérescence. Je pense, comme **Van Gehuchten** que la chromatolyse n'est pas une destruction de la cellule, car on l'observe dans des conditions physiologiques, activité prolongée, fatigue, et, de plus, les cellules en chromatolyse peuvent redevenir normales, comme je l'ai observé (1907) chez des Chiens insomniaques qui ont ensuite dormi. N'ayant pas fait de recherches embryogéniques, je ne saurais dire si elle représente un retour de la cellule nerveuse vers l'état embryonnaire, une régression.

Les hypothèses qu'on a faites sur la signification physiologique de la substance chromatophile peuvent se ramener à deux : elle jouerait un rôle nutritif ou bien elle produirait l'influx nerveux.

Nissl, **Lenhossék**, **Cajal**, **Van Gehuchten** la considèrent comme une substance nutritive, une réserve destinée à réparer

les pertes qu'entraîne l'activité de la cellule nerveuse. **Frédéricq** (1907) exprime la même opinion en la comparant à un combustible. Le fait qu'elle est plus abondante dans les cellules au repos, qu'elle diminue et même disparaît pendant l'activité et la fatigue donne une grande valeur à cette hypothèse.

Bühler suppose qu'elle est une matière de réserve destinée à se décomposer après une excitation même faible pour produire une réponse énergique de la cellule nerveuse. **Juliusburger** (1896) admet qu'elle représente l'énergie potentielle de la cellule nerveuse. **Marinesco**, qui lui donne le nom de kinétoplasma, déjà créé par **Prenant**, lui attribue un rôle très important dans l'activité de la cellule; pour lui, elle serait une substance constamment en intégration et en désintégration, dont la haute tension chimique permettrait la production rapide de l'influx nerveux. **Pugnat** partage la même opinion. La structure de la substance chromatophile, sa disposition dans la cellule et sa composition chimique même — autant que nous la connaissons — plaident en faveur de cette seconde hypothèse. De plus le fait, que nous décrirons plus loin, que les boutons terminaux d'**Auerbach** ne s'observent qu'à la surface des régions de la cellule pourvues de substance chromatophile nous fait penser que la substance chromatophile ne joue pas simplement un rôle trophique mais bien encore un rôle cinétique. **Prenant** (1899), qui décrit les éléments chromatophiles sur le réseau spongioplasmique, les compare à l'ergastoplasma des cellules glandulaires; la cellule nerveuse serait une cellule glandulaire qui sécréterait l'influx nerveux; son protoplasma supérieur (kinétoplasma) serait la condition essentielle de son activité sécrétoire.

Quelle que soit l'hypothèse que l'on adopte, trophique ou kinétique, il ne faut pas oublier que la substance chromatophile n'est pas indispensable à la cellule nerveuse puisque les cellules cytochromes n'en ont pas.

Chez les Invertébrés, la substance chromatophile a été beaucoup moins étudiée.

Pflücke (1895) signala l'existence de corpuscules colorables par la méthode de **Nissl** dans les cellules nerveuses des Crustacés, des Insectes, des Mollusques et des Vers.

Lugaro (1896) décrit chez *Lumbricus* une structure réticulée de la substance chromatophile. Apathy (1897), dans les cellules nerveuses de la Sangsue, décrit deux zones colorables par la méthode de Nissl, formées de granules qu'il considéra comme identiques aux corps chromatophiles des Vertébrés. Cajal, chez *Astacus*, observa également des granules chromatophiles disposés en réseau.

Dans les cellules nerveuses des Pulmonés, la substance chromatophile n'a été décrite que par Pflücke (1895), Mac Clure (1897), Bochenek (1901), moi-même (1906) et Smalwood et Rogers (1908).

Pflücke dit que la substance chromatophile forme des grains reliés par un réseau : autour du noyau se trouve une rangée de gros corps chromatophiles de forme triangulaire à base tournée vers le noyau.

Mac Clure observa également, dans le cytoplasma des cellules nerveuses d'*Helix pomatia*, un grand nombre de petits granules colorables par le bleu de méthylène, disposés en rangées concentriques, disparaissant dans la zone d'origine de l'axone, soit brusquement, soit graduellement; c'est à la présence de ces granules qu'est due la coloration du corps cellulaire toujours plus intense que celle du cylindraxe; ces granules sont également colorables par la safranine; par l'hématoxyline au fer, on peut voir non seulement les mêmes granules, mais encore des « spindles » formés par la réunion de plusieurs d'entre eux. Ces granulations chromatophiles sont homologues des corps de Nissl des Vertébrés.

Bochenek constata que les petites et les moyennes cellules nerveuses d'*Helix pomatia* ne montrent pas de substance chromatophile figurée; dans les autres cellules, la méthode de Nissl montre de petits blocs irréguliers, très nombreux dans la zone périnucléaire à laquelle ils donnent un aspect sombre, plus rares à la périphérie et dans le cône d'origine; ils manquent dans le cylindraxe; à un fort grossissement, chaque granulation est formée de grains fortement colorés et d'une substance moins colorée qui les relie. Bochenek croit que ces grains ont la même signification physiologique que les corps de Nissl des Vertébrés;

leur aspect ne varie pas chez les animaux tués l'hiver ou l'été.

Smalwood et Rogers décrivent chez *Limax* des granulations colorables situées dans des vacuoles, visibles dans les cellules vivantes, différentes morphologiquement et chimiquement des corps de Nissl des Vertébrés, mais ayant le même rôle physiologique. Leur nombre augmente l'été et diminue par la fatigue jusqu'à disparition complète.

La description de Smalwood et Rogers est tellement différente de celle des autres auteurs et de ce que j'ai observé que je me demande s'ils n'ont point confondu les grains pigmentaires avec la substance chromatophile.

Je n'ai pu voir la substance chromatophile à l'état frais. La méthode de Nissl et les autres techniques qui mettent en évidence les grains chromatophiles chez les Vertébrés les montrent aussi chez tous les Mollusques que j'ai étudiés. Je ne puis que confirmer les descriptions de Mac Clure et de Bochenek sur leur distribution dans la cellule. Les petites cellules sont cytochromes, elles ne montrent aucune substance figurée colorable dans leur cytoplasma; les autres sont gryochromes ou mieux arkyo-gryochromes. Les grains, très nombreux contre la membrane nucléaire, y forment une zone si colorable que souvent on ne peut étudier sa constitution; ils sont moins nombreux dans la zone périphérique où l'on reconnaît mieux qu'ils occupent les points nodaux du réseau spongioplasmique; ils s'arrêtent dans le cône d'origine du cylindraxe; ils manquent dans les régions où se trouvent accumulés des grains lipochromes (Pl. XVI, fig. 15, 20). Leur mode de développement et leur origine n'ont pas encore été étudiés, non plus d'ailleurs que chez les autres Invertébrés. Comme Bochenek et contrairement à Smalwood et Rogers, je n'ai pas observé qu'ils varient pendant l'hibernation; tout au plus, la légère diminution du volume cellulaire et la faible rétraction des mailles spongioplasmiques qui en résulte font-elles paraître la cellule un peu plus colorable. La substance chromatophile peut cependant varier. Pendant l'asphyxie par immersion, les cellules nerveuses d'*Helix pomatia* entrent en chromatolyse. Vers la fin du premier jour, les mailles du réseau spongioplasmique s'agrandissent, puis

les granulations disparaissent pendant que la substance comprise entre les mailles prend une légère teinte; finalement le cytoplasma perd toute colorabilité (Pl. XVI, fig. 20, 21, 22). Cette chromatolyse débute généralement à la périphérie et n'atteint la zone périnucléaire que vers le deuxième jour, au moment de la mort. Elle s'accompagne de vacuolisation et de dilatation du corps cellulaire comme chez les Vertébrés. Tous les caractères histologiques et physiologiques de la substance colorable par les anilines basiques dans le cytoplasma d'*Helix* me la font identifier à la substance chromatophile des Vertébrés.

Granulations lipochromes. — Les granulations lipochromes sont les seuls éléments figurés qu'on observe nettement dans les cellules nerveuses examinées *in vivo* dans les liquides de l'organisme; ce sont donc les seuls dont on puisse affirmer la présence réelle chez l'animal vivant. Elles présentent alors la même situation, la même taille que dans les cellules traitées par les réactifs histologiques. Chez l'Homme, elles sont de deux couleurs distinctes correspondant à deux sortes de pigment : jaune-verdâtres ou noires; chez les Vertébrés inférieurs et les Invertébrés, on n'observe que des granulations jaune-verdâtres. Chez l'Homme, les granulations jaune-verdâtres ont les réactions des lipochromes, les granulations noires sont considérées comme formées de mélanine.

Nous étudierons d'abord les réactions, la distribution et les variations des pigments chez l'Homme, puis rapidement chez les autres Vertébrés et les Invertébrés, enfin avec soin les granulations lipochromes des Pulmonés.

Le pigment lipochrome des cellules nerveuses de l'Homme a, *in vivo*, une teinte jaune-verdâtre; il se colore par l'acide osmique et par les fixateurs en renfermant (liquides de Flemming, Lindsay, Laguesse, etc.), en noir ou en gris sombre; il devient rouge par action du Soudan III; ces caractères le rapprochent des graisses, mais il est peu soluble dans leurs solvants : chloroforme, toluène, xylol, etc. L'éosine le colore en rouge, le bleu de méthylène et le vert lumière en vert. Le bleu d'aniline, d'après Lenhossék, le colore en bleu, l'acide sulfu-

rique, d'après **Olmer** (1904), en vert. L'alcool et l'éther le dissolvent; l'acide chlorhydrique, le ferrocyanure de potassium, n'agissent pas sur lui (**Athias**). Ces multiples réactions ne nous fournissent pas une idée précise de la nature chimique des granulations lipochromes. Selon **Colucci** (1897), elles ne sont pas toujours colorables par l'acide osmique. **Marinesco** (1899) n'admet pas qu'elles soient de nature grasseuse, il distingue trois sortes de granulations : les une incolores et non colorables par le procédé de **Romanovsky**, les autres érythrophiles, devenant rouge rubis par le même procédé; les troisièmes cyanophiles, teintées en vert ou en bleu par le même procédé et par le mélange de **Biondi** suivi de toluidine; les premières dériveraient des autres par perte de la matière colorante; aucune ne renfermerait de graisse en abondance, les substances albuminoïdes dont elles proviennent ne pouvant se transformer directement en graisse. **Carrier** (1904) distingue également trois sortes de granulations lipochromes, les premières, jaune obscur, situées à la périphérie des amas pigmentaires, seraient en voie d'évolution, elles deviennent vertes par le bleu polychrome, rouges par la safranine, brunes par l'acide osmique, le bleu de quinoïléine et la teinture d'orcanette ne les colorent pas; les deuxièmes, jaunes, souvent plus grosses que les précédentes, seraient un stade plus évolué de la formation du pigment (stade de fixité) : elles sont peu colorables par les réactifs de la graisse; les troisièmes, jaune clair ou incolores, plus réfringentes et plus grosses que les autres, seraient le terme de l'évolution pigmentaire : elles se colorent intensément par l'acide osmique, le bleu de quinoïléine, la teinture d'orcanette et se dissolvent en grande partie dans le xylol et l'éther. Je n'ai pas fait de recherches particulières à ce sujet, mais j'ai pu cependant vérifier les principales réactions du pigment lipochrome que j'ai citées au début, chez un Homme de soixante-deux ans, mort d'un cancer de l'estomac¹. Je me suis assuré ainsi que le pigment lipochrome n'a pas les réactions caractéristiques des graisses, sans toutefois rechercher les diverses catégories de pigment observées par **Marinesco** et par **Carrier**.

1. Observation clinique de **Mignard** (*Ann. médico-psychol.* 1908), dont je compte publier prochainement l'examen histologique.

Le pigment mélanique est beaucoup plus rare que le lipochrome; il ne s'observe que dans quelques régions du système nerveux de l'Homme : ganglions spinaux (**Marinesco**), noyau du pneumogastrique (**Pilcz**); il n'est fréquent que dans les cellules du *locus caeruleus* et du *locus niger* qu'il peut occuper presque entièrement. Ses réactions sont très différentes de celles du pigment lipochrome. L'acide osmique, le Soudan III ne le colorent pas; l'éther, les acides ne le dissolvent pas; la potasse le dissout; l'eau de chlore en présence d'alcool le décolore; les colorants qui peuvent le teindre disparaissent après lavage. Sa nature chimique est donc encore plus mal connue que celle du lipochrome; on peut toutefois le rapprocher des pigments tels que la mélanine.

Le pigment lipochrome est visible dans un très grand nombre de cellules nerveuses de l'Homme, chez l'adulte et surtout chez le vieillard. Il forme généralement un amas arrondi de granulations de taille variable, à la base d'un prolongement dendritique ou, dans les cellules ganglionnaires spinales, près du cône d'origine de l'axone. De cet amas partent souvent des traînées de grains formant autour du noyau un croissant ou même un anneau. Dans la région occupée par le pigment, la substance chromatophile est absente; le réseau neurofibrillaire présente, d'après **Marinesco** (1905), des mailles larges à travées épaisses entourant les grains lipochromes.

Divers auteurs ont étudié le mode d'apparition des granulations lipochromes. **Pilcz** (1895) vit qu'elles apparaissent à deux ans dans les ganglions sympathiques, à six ans dans les ganglions spinaux, à huit ans dans la moelle, à vingt et un ans dans l'écorce cérébrale; il n'en observa pas dans les cellules de **Purkinje**. **Mühlmann** (1900) vit des granulations isolées dès le troisième mois. **Zappert** (1904) en observa dans les cellules des cornes antérieures de la moelle dès le sixième mois de gestation. Les granulations lipochromes apparaissent d'abord isolées puis se groupent en masses qui finissent par occuper une plus ou moins grande partie du cytoplasma. Certaines cellules, telles que celles de **Purkinje**, n'en renferment presque jamais, et **Obersteiner** (1904) divise à ce sujet les cellules nerveuses en lipophobes et lipophiles.

Dans diverses maladies chroniques du système nerveux, telles que la paralysie générale, les polyomyélites chroniques, etc., dans l'artério-sclérose, les néphrites, etc., les granulations lipochromes apparaissent en abondance dans un grand nombre de cellules nerveuses. Ce fait est considéré par beaucoup d'auteurs comme une dégénérescence sénile. Cependant, **Obersteiner** a observé dans certains cas, non seulement un état pigmentaire stationnaire, mais encore parfois une dépigmentation. Le pigment mélanique ne semble pas varier dans les divers états pathologiques.

Si la nature et les causes des variations des granulations lipochromes sont encore mal connues, par contre les hypothèses sur leur rôle et leur signification sont nombreuses. Beaucoup d'anatomo-pathologistes considèrent le pigment comme une dégénérescence particulière à certaines altérations cellulaires. **Schäffer** (1893) admit qu'il est un produit de l'activité cellulaire; **Cajal** qu'il est un produit de désassimilation que la cellule ne peut excréter. **Colucci** donna à sa formation le nom de dégénérescence jaune globuleuse; **Marinesco** le considéra non comme un pigment mais comme un produit de régression et l'appela granules d'involution. **Obreja et Tatuses** (1898) le comparèrent au deutoplasma ovulaire et lui attribuèrent un rôle nutritif. **Bohn** (1901) supposa qu'il apparaît quand la cellule n'est plus en état de résister aux substances toxiques par suite de l'âge ou d'un état pathologique : il représente une réaction cellulaire à une attaque chimique. **Mühlmann** (1901) l'interpréta comme une transformation régressive, une lésion troublant le fonctionnement cellulaire normal; **Olmer** (1901) ne le considéra pas comme une formation pathologique mais bien comme une réaction cellulaire à de faibles intoxications et admit qu'il peut être utilisé par la cellule; **Carrier** (1904) l'attribua à un produit de dégénérescence de la substance chromatophile et probablement aussi d'autres parties du cytoplasma. **Obersteiner** (1904) supposa qu'il est un produit du métabolisme cellulaire, probablement un résidu de la nutrition, ne provenant pas de la substance chromatophile et ne gênant pas le fonctionnement. La multiplicité de ces hypothèses montre bien que nous sommes

encore loin de connaître le rôle du pigment dans les cellules nerveuses; nous les examinerons après avoir étudié les grains lipochromes des Pulmonés.

Les recherches sur le pigment des cellules nerveuses des Vertébrés, autres que l'Homme, sont beaucoup moins nombreuses. Un fait curieux est le peu de fréquence et le petit nombre des granulations lipochromes qu'on a signalées; il tient peut-être, comme le pense **Athias**, à ce que nous observons généralement des hommes morts d'infections ou d'affections chroniques, à troubles de nutrition plus ou moins graves, tandis que les animaux que nous étudions sont généralement jeunes et en bonne santé. Je serai très disposé à accepter cette manière de voir, car j'ai pu remarquer, dans les cellules de l'écorce cérébrale d'un vieux Chien somnolent, une accumulation anormale de pigment comparable à celle dont j'ai déjà parlé chez un Homme de soixante-deux ans.

Chez les Mammifères, **Rosin** (1899) prétendit que les granulations lipochromes n'existent pas chez les petites espèces et sont rares chez les grandes; **Dexler** (1899) en vit chez un Cheval de neuf ans, **Rothmann** (1901) chez un Macaque et des Chevaux de plus de quinze ans. **Olmer** (1901) chez le Cheval, **Mühlmann** (1901) chez le Cobaye arrivèrent à cette conclusion que la quantité de pigment est en rapport avec le nombre des cellules qui en contiennent et l'état de l'animal; **Carrier** (1904) n'en vit pas dans les cellules cérébrales du Chien et du Lapin; **Athias** (1905) en observa dans les cellules ganglionnaires spinales du Chat, du Cobaye, etc. Les granulations lipochromes augmentent dans les états pathologiques, comme **Popoff** (1881) puis **Lugaro** (1897) l'ont vu chez le Chien après empoisonnement par l'arsenic ou le plomb, **Köster** (1899) chez le Lapin après intoxication chronique par le sulfure de carbone. Le pigment mélanique n'a jamais été observé.

Chez les Oiseaux, **Timofeew** (1898) a vu des granulations lipochromes dans quelques rares cellules. Chez un Reptile, **Pugnat** (1897) en a signalé dans les ganglions spinaux. Chez les Batraciens, **Bataillon** (1894) a vu, pendant la métamorphose, une dégénérescence pigmentaire dans toutes les cellules; **Athias**

(1897) a constaté que le pigment, qui existe déjà dans les neuroblastes, disparaît à la fin de la métamorphose ; ce pigment brun sombre est différent de celui qu'on peut observer dans les ganglions de l'adulte ; **Bühler** (1898) a observé que le pigment des cellules nerveuses de Grenouille est plus abondant l'hiver que l'été. Chez les Poissons, **Romano** (1900) a vu dans les cellules nerveuses du lobe électrique de la Torpille des granulations qu'il pense être de nature grasseuse et servir à opposer une grande résistance aux courants électriques.

Les granulations lipochromes des Invertébrés n'ont provoqué qu'un petit nombre de travaux. **Nansen** (1887) signala un pigment jaune dans certaines cellules d'Invertébrés ; chez *Patella*, les grains jaunes du cytoplasma seraient dus à la coagulation d'une substance homogène ; ils seraient analogues à l'hémoglobine et contiendraient de la graisse ; **Nansen** leur attribue un rôle nutritif. **Rawitz** (1887) reconnut un pigment jaune dans les cellules nerveuses des Acéphales ; **Retzius** (1890) observa également des grains pigmentaires chez les Crustacés.

Chez les Pulmonés, la présence de granulations pigmentaires a été signalée par **Vignal** (1883), de **Nabias** (1894), **Mac Clure** (1897), **Bochenek** (1901), moi-même (1905), **Smalwood** et **Rogers** (1908).

Vignal les signale seulement et les considère comme des matières de réserve. **De Nabias**, tout aussi bref, pense « que les granulations pigmentaires correspondent à un état chimique spécial en rapport avec l'activité physiologique des centres ». **Mac Clure** les distingue des « spindles » et note qu'elles sont sphériques et homogènes. **Bochenek** est un peu plus précis : dans les cellules grandes et énormes, il décrit dans la région voisine du cône des granulations sphériques jaune-verdâtres ; par la méthode d'**Apathy**, elles se colorent en rouge foncé tandis que par la méthode d'**Heidenhain** elles montrent un petit point noir en leur centre ; elles envahissent souvent le cylindraxe où elles forment une ou plusieurs rangées en son milieu ; les neurofibrilles qui les entourent sont fines et forment de larges mailles ; dans les cellules moyennes, les granulations grasseuses apparaissent en hiver et manquent en été. **Smalwood** et **Rogers**

décrivent les grains pigmentaires de *Limax* et *Planorbis*; les grains sont brun doré et deviennent jaune citron dans l'alcool; ils sont souvent dans des vacuoles où les plus petits sont animés de mouvements browniens; ils noircissent lentement dans l'acide osmique et souvent à leur surface seulement; le Soudan III leur donne une teinte orange passagère, la cyanine une teinte bleue temporaire; l'éther les dissout lentement; la pepsine ne les attaque pas; l'acide sulfurique les colore rapidement en bleu; ils diminuent pendant le jeûne, l'hibernation; ceux de *Planorbis* semblent différents de ceux de *Limax* et résistent à un courant électrique prolongé; chez *Venus*, les grains, plus gros que chez *Planorbis*, sont jaunes et présentent les réactions des graisses; ceux de *Lymnaea* semblent similaires à ceux de *Planorbis*; ceux de *Melantho*, jaune brillant, ont une composition différente car l'acide sulfurique ne les colore pas en bleu. Smalwood et Rogers semblent considérer les granulations pigmentaires comme un produit de réserve en rapport avec la nutrition de la cellule pendant le temps que la nourriture propre est inutilisable.

Antérieurement aux recherches de Smalwood et Rogers, j'avais déjà publié plusieurs observations sur les granulations lipochromes des cellules nerveuses des Pulmonés.

Ces granulations sont visibles dans les cellules examinées sans addition de réactifs; elles présentent alors une teinte jaune-verdâtre et sont réfringentes, leur forme est sphérique, leur taille variable, leur aspect homogène. L'acide osmique les colore en brun sombre ou en noir; la teinte varie avec la durée d'action de l'acide et aussi avec les grains qui ne semblent pas tous également réducteurs. Je n'ai pas observé de disposition spéciale des granules diversement colorés par l'acide osmique, comme celle que Carrier a décrite chez l'Homme. Les fixateurs osmiques, liquides de Flemming, de Laguesse, de Lindsay, teignent également les grains en noir ou en brun sombre. Le Soudan III leur donne une teinte rouge. Les solvants des graisses, xylol, toluène, chloroforme, les dissolvent plus ou moins complètement; dans certaines cellules, la dissolution est rapidement complète et la place des grains n'y est plus indiquée

que par des vacuoles sphériques; dans la plupart, les grains sont plus résistants; je n'ai pu établir s'il y a un rapport entre les variations de solubilité et les variations de coloration par l'acide osmique, mais celui-ci est probable. L'hématoxyline au fer colore les grains en brun; je n'ai pu retrouver le granule central signalé par **Bochenek**; l'éosine les teint en rouge, le bleu de méthylène en vert sale, le vert lumière dans la triple coloration de **Prenant** en vert. L'acide sulfurique ne les colore pas et la liqueur de Gram ne vire pas à leur contact. Toutes ces réactions s'appliquent aux granulations lipochromes d'*Helix pomatia*, *H. aspersa* et *Arion rufus*; j'en ai bien observé aussi chez les autres Pulmonés et les Opisthobranches que j'ai examinés, mais seulement dans des cellules fixées, et je n'ai pas recherché tous leurs caractères microchimiques. Ces réactions nous renseignent insuffisamment sur la composition exacte des grains; évidemment, ils contiennent des graisses, ou des composés albumino-graisseux ou des complexes lipoides-albumines, mais nous ne saurions préciser de quelle substance il s'agit. Quoi qu'il en soit, il est intéressant de remarquer que les principales réactions de ces grains lipochromes sont identiques à celles observées chez l'Homme et les Mammifères; nous avons déjà fait la même remarque au sujet de la substance chromatophile et ces faits semblent indiquer une grande analogie de constitution entre les cellules nerveuses des animaux les plus variés.

Les granulations lipochromes des Pulmonés sont homogènes et situées en plein cytoplasma. Je n'ai jamais observé de vacuoles les entourant ni, *in vivo*, de mouvements browniens dans ces vacuoles, comme **Smalwood** et **Rogers** l'ont décrit. Les granulations lipochromes sont généralement groupées en amas dans le cône d'origine du cylindraxe; de cet amas partent parfois des traînées de grains qui sont répandues dans le cylindraxe jusqu'à son arrivée dans le neuropile (Fig. XVIII). Plus souvent, vers le corps cellulaire, d'autres traînées partent de l'amas du cône d'origine et se disposent concentriquement au noyau formant dans la zone périphérique du cytoplasma un croissant ou un anneau périnucléaire ou plus exactement une coupe ou une sphère creuse entourant à distance le noyau; le

pôle cellulaire opposé au cylindraxe est toujours le plus pauvre en granulations lipochromes.

Quand le pigment n'est pas trop abondant, il est directement en contact avec le cytoplasma normal, à substance chromatophile abondante; dans les amas de grains, la substance chromatophile est absente et le réseau neurofibrillaire a ses mailles



Fig. XVIII. — Cellule nerveuse d'*Helix aspersa* renfermant des grains lipochromes (Lindsay, hématoxyline au fer, méthyléosine, vert lumière). — N, noyau de la cellule nerveuse; n, noyau névroglique; g, granulations lipochromes. (*Bibl. Anat.*, 1906.)

élargies sans que je puisse confirmer l'amincissement de ses travées signalé par Bochenek.

Le nombre des granulations pigmentaires varie dans les différentes cellules nerveuses; cependant aucune espèce n'en est totalement dépourvue et l'on ne pourrait distinguer, chez les Pulmonés, des cellules lipophobes et d'autres lipophiles. Dans les petites cellules de l'éminence sensorielle de de Nabias, les grains lipochromes sont rares, certaines en présentent un à l'origine du cylindraxe, d'autres en ont en outre deux ou trois disséminés dans le cytoplasma; dans les cellules moyennes, les granulations sont plus nombreuses mais le plus souvent encore isolées; les grandes cellules ont assez fréquemment un amas compact avec prolongements. Je dois ajouter qu'on retrouve des granulations

ayant beaucoup de ressemblances avec les lipochromes dans de rares cellules de névroglie et dans beaucoup de cellules de l'enveloppe conjonctive des ganglions nerveux. Toutefois, ces dernières granulations semblent différentes de celles des cellules nerveuses.

Je n'ai pas étudié le mode d'apparition des granulations pigmentaires des Pulmonés et ne saurais dire si elles sont en rapport avec l'âge; je n'ai observé en effet que des animaux adultes, d'âge indéterminé.

Les granulations lipochromes ne varient pas pendant l'asphyxie par immersion; elles semblent légèrement plus abondantes pendant l'hibernation, comme **Bochenek** l'a observé et contrairement à **Smalwood** et **Rogers**. Les cellules d'une même région tantôt en renferment beaucoup, tantôt en manquent complètement sans que j'aie pu établir les causes de ces variations.

Une structure intéressante, et qui peut jeter quelque lumière sur la question du pigment, est celle que j'ai observée chez un individu d'*Helix pomatia* tué le 4 avril 1903 et que j'ai retrouvée depuis chez quelques rares animaux de la même espèce. **Mac Clure** l'avait décrite et figurée avant moi et l'avait interprétée comme un centrosome. J'ai dit précédemment les raisons qui m'ont fait rejeter cette interprétation. Je rappelle brièvement la description de cette structure : Dans quelques cellules, on voit dans la zone d'origine de l'axone, un peu latéralement, une figure sphérique, plus colorable que le protoplasma voisin, d'aspect finement fibrillaire ou réticulaire, renfermant quelques grains lipochromes disséminés surtout à sa périphérie; elle est entourée de très nombreux grains pigmentaires qui en dessinent le contour; de cet amas partent des traînées qui se répandent dans le cytoplasma. Dans une cellule où les grains sont séparés de la sphère par une zone claire, on voit nettement les travées de cette sphère se continuer avec celles du spongioplasma environnant; dans la même cellule, il y a à côté de la sphère une accumulation de grains énormes atteignant jusqu'à 10 μ de diamètre. Une autre cellule présente trois de ces formations et est envahie par une quantité considérable de grains lipochromes. Toutes les cellules présentant ces détails de structure

sont enveloppées par un nombre anormal de cellules névrogliques accumulées surtout au voisinage de ces formations; la plupart même sont envahies par des filaments et des noyaux névrogliques qui décrivent des courbes autour des sphères.

Ces observations semblent bien indiquer que l'accumulation du pigment est un phénomène pathologique. L'abondance et la pénétration de la névroglie confirment cette hypothèse. Les sphères de protoplasma plus colorables sont-elles les productrices des grains? sont-elles du cytoplasma altéré subissant une dégénérescence pigmentaire? Cette question est plus difficile à résoudre, mais il me paraît probable, d'après l'aspect de mes préparations, que la sphère n'est pas une zone spéciale de cytoplasma sécrétant le pigment sur ses bords, mais bien une partie de la cellule déjà altérée et dégénérant en lipochrome. Ce fait d'une cellule atteinte à la fois par la neurolyse et la dégénérescence pigmentaire est très intéressant, ces deux modes d'altération de la cellule nerveuse étant, semble-t-il, différents d'origine, comme nous le verrons plus loin.

Nous sommes amené, par l'étude de ces structures singulières, à nous demander quel est le rôle des granulations lipochromes. Je ne crois pas que les grains lipochromes soient un aliment ou une substance de réserve. Si les variations saisonnières étaient plus évidentes, nous serions conduits à cette hypothèse, mais celles-ci sont trop peu nettes pour que nous ne puissions les interpréter autrement. Il est possible que le pigment soit un produit de déchet, de désassimilation de la cellule nerveuse; quand il est en petite quantité, il se peut qu'il se résorbe au début de l'activité estivale. Quand il est en grande quantité, il ne semble pas avoir un rôle toxique, nuisible pour la cellule qui le renferme; il est seulement gênant par la place qu'il occupe, la distension du réseau qu'il produit; quand il envahit une grande partie de la cellule, seulement alors il peut empêcher son fonctionnement et peut-être les singulières figures que j'ai vues seraient produites par la destruction névroglique de cellules mourant de dégénérescence lipochrome. Ce n'est évidemment là qu'une supposition et je sais qu'on pourrait en faire d'autres, mais elle n'a rien de contraire à ce que nous savons de la mort

cellulaire et elle s'accorde avec les faits observés. Plutôt donc que de considérer le lipochrome comme un aliment, une substance de réserve, une réaction à une attaque chimique, etc., je suis tenté de l'attribuer à un état de dégénérescence lente de la cellule nerveuse, de le considérer comme un produit de déchet, de désassimilation. Certes, sa présence, aussi bien que celle des canalicules de **Homlgren**, n'est pas un signe de mort prochaine; la cellule peut réagir et s'en débarrasser; mais leur production abondante est un indice d'une action pathologique, à marche lente pour le pigment, rapide pour les canalicules.

Granulations osmiophiles. — J'ai donné (1908) le nom de granulations osmiophiles à des granulations qui apparaissent dans les cellules nerveuses d'*Helix pomatia*, *H. aspersa* et *Arion rufus* par les méthodes de **Kopsch** et de **Sjövall**. **Popoff** (1906) les avait déjà décrites et figurées, et en avait donné une interprétation que nous discuterons après avoir signalé leurs principales réactions.

Les granulations osmiophiles ne sont pas visibles dans les cellules nerveuses vivantes. Les techniques généralement employées en histologie et même les fixateurs contenant de l'acide osmique ne les mettent pas en évidence. Seul l'acide osmique employé directement (méthode de **Kopsch**) ou après fixation par le formol (méthode de **Sjövall**) les fait apparaître. Le Soudan III ne les colore pas, non plus que le bleu de méthylène, l'éosine, le vert lumière, etc. Ces réactions les différencient nettement des granulations lipochromes. Les solvants des graisses, xylol, toluol, chloroforme, les dissolvent; dans les cellules ainsi traitées, leur place n'est plus indiquée que par une multitude de petites vacuoles donnant au cytoplasma un aspect alvéolaire.

Après traitement par les méthodes de **Kopsch** ou de **Sjövall**, elles se présentent sous forme de sphères, d'ellipsoïdes, de bâtonnets, d'anneaux, de croissants (Pl. XV, fig. 5). Ces différences d'aspect semblent dues à l'inégale réduction de l'acide osmique dans leurs diverses parties et sont vraisemblablement liées à la durée et à la température du bain d'acide osmique.

Leur couleur est noire ou brun sombre; leur taille semble constante, elle est de 3 à 4 μ dans les cellules traitées par la méthode de Sjövall, légèrement plus petite dans celles traitées par la méthode de Kopsch. Les granulations existent dans toutes les cellules; elles y sont disposées très régulièrement en trainées concentriques aux surfaces nucléaire et cellulaire ¹. Elles manquent dans les régions où s'observent les granulations lipochromes, dans le cylindraxe et même dans son cône d'origine (Pl. XV, fig. 3, 4, 6).

De nombreux caractères permettent donc de les distinguer des granulations lipochromes. Je les résume dans le tableau suivant :

<i>Granulations lipochromes.</i>	<i>Granulations osmiophiles.</i>
Inconstantes.	Présentes dans toutes les cellules.
Visibles <i>in vivo</i> ou après action d'un fixateur quelconque.	Invisibles dans les mêmes conditions et même après action d'un fixateur osmique; n'apparaissent que par les méthodes de Kopsch et de Sjövall.
Colorables par le Soudan III.	Non colorables par le même réactif.
Taille très variable.	Taille constante (3 à 4 μ).
Forme sphérique.	Sphères, ellipsoïdes, anneaux, croissants, bâtonnets.
Disposition irrégulière et accumulation dans le cône d'origine de l'axone.	Disposition concentrique régulière; manquent dans le cône d'origine de l'axone.

Les granulations osmiophiles sont visibles chez les animaux hibernant comme chez ceux en activité estivale; elles persistent pendant l'asphyxie par immersion.

Elles n'ont pas encore été signalées dans les cellules nerveuses d'autres espèces. Chez les Vertébrés, comme nous l'avons déjà signalé, les méthodes de Kopsch et de Sjövall montrent non des grains mais un réseau.

Si nous ne pouvons préciser la nature des granulations osmio-

1. Je dois rappeler que Fürst (1900) a signalé dans les cellules nerveuses du ganglion acoustique d'un embryon de Saumon, fixées par le liquide de Perenyi et colorées par l'hématoxyline au fer, une série de petits anneaux disposés en ligne autour du noyau. Peut-on faire un rapprochement entre deux structures observées dans des conditions si différentes?

philes, pouvons-nous avoir quelques renseignements ou tout au moins faire quelque hypothèse plausible sur leur rôle, leur signification dans la cellule?

Popoff homologue les granulations osmiophiles des cellules nerveuses des Pulmonés au réseau interne de Kopsch des cellules nerveuses des Vertébrés et aux *Nebenkerne*, chromidies, mitochondries, chondriomites, idiosome, pseudo-chromosomes, archoplasma des cellules sexuelles; il admet que ces aspects très divers ne sont que des stades de transition d'une même structure. Cette homologation me paraît bien hâtive. Certes, l'acide osmique montre un réseau (*Binnennetz*) dans les cellules nerveuses des Vertébrés, des grains dans les cellules nerveuses des Pulmonés, des grains et des *Nebenkerne* dans les cellules sexuelles mâles, des grains dans les cellules femelles des Pulmonés, mais ce n'est pas une raison pour considérer toutes ces structures comme homologues! L'acide osmique est facilement réduit par les corps les plus divers et l'on ne peut guère baser sur cette propriété une identification quelconque entre des cellules aussi différentes que les nerveuses et les sexuelles. Et puis, l'hypothèse trop hardie de Popoff est loin d'être une explication. Les mitochondries, les chondriomites, les chromidies, les *Nebenkerne*, les idiosomes, les pseudo-chromosomes, etc., sont encore bien obscurs et confus. Qui pourrait donner actuellement une définition différentielle précise des structures ainsi désignées? Je ne voudrais pas entrer ici dans la discussion de ces questions cytologiques, étrangères jusqu'à présent aux recherches neurologiques, mais il me faut bien en dire quelques mots.

Le mot mitochondries (μίτος filament, χονδρίον grain) a été créé par Benda en 1898 pour désigner des granulations, observables dans beaucoup de cellules, et constituant une partie très importante du cytoplasma¹; ces mitochondries ont une réaction caractéristique : elles sont colorables en violet par une méthode spéciale qu'imagina Benda. Pour juger de la valeur de l'hypothèse de Popoff j'ai donc traité par la méthode spécifique de Benda des ganglions nerveux d'*Helix pomatia*. Tandis que les

1. Certains auteurs les considèrent comme faisant partie de l'ergastoplasma de Prenant.

spermatocytes de l'ovotestis d'*Helix*, traités par la méthode de Benda, présentent les mêmes *Nebenkerne* et les mêmes grains que ceux traités par la méthode de Kopsch, les cellules nerveuses d'*Helix* prennent un aspect tout différent. Elles ont un cytoplasma homogène ou très finement granuleux, et seules les granulations lipochromes ont une teinte noir violacé qui n'est d'ailleurs pas celle des mitochondries et paraît due principalement à l'action du fixateur osmique que nécessite la méthode de Benda. Comme les autres formations homologuées par Popoff ont les réactions des mitochondries, ou bien n'ont pas de réactions caractéristiques, je n'ai pas poursuivi ces recherches et je considère l'hypothèse de Popoff comme non fondée¹.

J'avais songé à me demander, étant donnée la disposition si régulière des granulations osmiophiles des cellules nerveuses d'*Helix*, si elles ne proviendraient pas d'une partie des corps de Nissl que les méthodes à l'acide osmique mettraient en évidence, mais le fait qu'elles ne varient pas pendant l'asphyxie par immersion, alors que la substance chromatophile disparaît, ne m'a pas permis de confirmer cette hypothèse.

Je ne sais donc rien du rôle des granulations osmiophiles, non plus d'ailleurs que de celui du réseau de Kopsch, et les mêmes questions se posent au sujet des deux : artifice? précipité chimique?? structure morphologique?

1. Rohde (1904) a décrit des sphères, dont j'ai déjà parlé plus haut à propos des centrosomes, qu'il considère comme formées par l'union de mitochondries et de chondriomites.

Meves (1907) a admis que, chez les jeunes embryons, les neurofibrilles se forment de mitochondries disposées en files. Je n'ai pas fait de recherches à ce sujet, mais je serais bien étonné si les jeunes neurofibrilles présentaient la réaction caractéristique de Benda. Il me semble qu'on a abusé des mitochondries et qu'on en a décrit un peu partout, appelant ainsi trop souvent des granulations quelconques.

2. Des recherches de chimie biologique ont montré que toutes les cellules nerveuses renferment des lipoides, probablement en solution colloïdale (Ehrlich, Overton, etc). Albrech, Sjövall, Bing et Ellermann ont établi que c'est à la présence de ces lipoides que le système nerveux doit de s'imprégner par l'acide osmique. Faut-il attribuer aux lipoides colloïdaux, précipités par l'acide osmique, le réseau de Kopsch des Vertébrés et les grains osmiophiles des Pulmonés?

D'autre part, Hans Mayer, Baum, etc., ont constaté que la plupart des anesthésiques, éther, chloroforme, etc., sont des solvants des lipoides et ont expliqué par là le mécanisme de la narcose. Les lipoides joueraient donc un rôle important, quoique mal connu, dans le fonctionnement des cellules nerveuses, et les méthodes histologiques à l'acide osmique permettraient peut-être d'étudier sinon leur nature, au moins leurs variations.

Autres granulations cytoplasmiques. — Il me reste à signaler un certain nombre de granulations, de sphérules, de bâtonnets, etc., qui ont été décrits dans diverses cellules nerveuses. Ces formations, rarement observées jusqu'à présent, sont encore de nature et de signification assez obscures. J'ai déjà parlé de quelques-unes dans les paragraphes précédents. Pour plus de clarté, je les réunirai ici en quatre groupes : les grains, les sphérules, les bâtonnets, les parasites.

a) *Granulations.* — Outre les granulations chromatophiles, lipochromes, osmiophiles que nous avons décrites, on a encore signalé des neurosomes, des granulations fuchsinophiles, des corpuscules érythrophiles, des granulations amphophiles, oxy-neutrophiles, basophiles, etc.

Les neurosomes sont des granulations découvertes par Helé (1893) à l'aide de la méthode d'Altmann, simples inclusions cytoplasmiques de nature inconnue. Cajal (1899) confirma cette observation. Jonnesco et Bruckner (1899) décrivirent des neurosomes dans les cellules des ganglions sympathiques. Lache (1903) admit que les neurosomes forment les neurofibrilles, qui seraient constituées de chaînes de neurosomes reliés par une substance intermédiaire. (L'aspect homogène que présentent même les plus fines fibrilles des Mammifères rend bien improbable cette interprétation.)

Les granulations fuchsinophiles furent observées par Levi (1896) en employant la méthode de Galeotti; ces granulations, très fines, situées entre les fibrilles et en petit nombre dans le noyau, sont moins nombreuses pendant le repos que pendant l'activité prolongée; Levi les considère comme des produits du métabolisme cellulaire. Motta Cocco et Lombardo (1903) ont confirmé l'existence de ces granulations, ont précisé leurs réactions colorantes et les ont considérées comme des produits de désassimilation; elles se produiraient dans le noyau, puis passeraient dans le cytoplasma où elles accroîtraient de volume.

Les granulations érythrophiles ont été décrites par Marinesco (1889) qui les a vues par la méthode de Romanowsky. J'en ai déjà parlé à propos des granulations lipochromes.

Les granulations amphophiles ont été vues par Olmer (1901) dans les cellules du *locus cœruleus* de l'Homme; elles sont rondes, homogènes, situées à la périphérie et se colorent par les couleurs acides et basiques comme les granulations amphophiles de certains leucocytes; Olmer les croit identiques aux granulations érythrophiles de Marinesco.

Les granulations oxyneutrophiles ont été signalées par Marinesco (1902) dans un grand nombre de cellules nerveuses: elles se colorent également par les couleurs acides et basiques et seraient de même nature que toutes les granulations précédentes: elles seraient en rapport avec la formation de la mélanine. Olmer (1902) s'est élevé contre cette interprétation et considère les granulations amphophiles comme distinctes de celles oxyneutrophiles et des neurosomes.

Marinesco (1903) a repris l'étude de toutes ces granulations et est arrivé aux conclusions suivantes: les granulations amphophiles sont identiques aux oxyneutrophiles; les neurosomes et les granulations fuchsinophiles sont probablement de même nature; elles ne sont pas produites par le noyau, mais naissent dans le cytoplasma; elles sont en rapport avec les granulations lipochromes car elles sont très rares dans les cellules où le pigment est absent; sont-elles des états différents de l'évolution pigmentaire? Marinesco ne peut l'affirmer.

Löwenthal (1906) a signalé des granulations nucléoïdes dans les cellules des ganglions spinaux; il croit qu'elles sont différentes de celles décrites précédemment et qu'elles naissent dans les cellules de la capsule pour pénétrer ensuite centripètement dans la cellule nerveuse.

Cesa-Bianchi (1907) distingue, outre les granulations lipochromes, des granulations chromatophiles et nucléoïdes. Les granulations chromatophiles (qui ne sont pas la substance chromatophile) se colorent intensément par les couleurs d'aniline acides et les neutres; elles représentent vraisemblablement un produit de l'activité cellulaire et comprennent toutes les granulations précédemment décrites sauf celles de Löwenthal. Les granulations nucléoïdes, colorables uniquement par les colorants nucléaires, naissent directement dans le cytoplasma et sont pro-

blement en rapport avec la formation du pigment dont elles représentent un terme de passage.

b) *Sphérules*. — **Holmgren** (1899) a décrit brièvement dans le cytoplasma des cellules nerveuses des ganglions de certains Mammifères une masse sphérique, entourée d'une sorte de capsule, qu'il compare à des terminaisons nerveuses.

Athias (1905) a repoussé cette interprétation, les terminaisons nerveuses étant toujours situées à la surface de la cellule. Il a de plus signalé, dans les mêmes cellules, des sphérules homogènes, de la grandeur du nucléole, au nombre de une à trois, situées souvent près du cône d'origine de l'axone, parfois parmi les granulations lipochromes. Ces sphérules se colorent mieux par les couleurs acides que par les basiques et l'hématoxyline; elles sont souvent entourées d'un espace clair. **Athias** leur trouve une certaine ressemblance avec les corps de **Negri**, dont il sera parlé plus loin.

Cesa-Bianchi (1906-1907) réunit sous le nom de corps énigmatiques, que j'avais donné à la structure singulière de quelques cellules nerveuses d'*Helix*, les sphérules observées par **Holmgren** et par **Athias** et les corps énigmatiques signalés par moi. « Fra le figure sferiche, descritte da **Holmgren**, le *esphèrulas* di **Athias** e di corpi enigmatici di **Legendre**, non mi « sembra esistano grandi differenze; io ritengo anzi che essi non « rappresentano se non semplici modificazioni, nei diversi animali, di un'unica formazione. » **Cesa-Bianchi** y ajoute la description de corps sphériques de taille variable des cellules ganglionnaires spinales du Hérisson; ces corps, en nombre variable, sont homogènes, entourés d'une zone claire; ils se colorent intensément par l'éosine. Dans les ganglions spinaux de la Grenouille, **Cesa-Bianchi** décrit également quelques corpuscules, uniques dans chaque cellule, analogues à part cette différence, à ceux du Hérisson. Repoussant l'idée d'une similitude avec les corps de **Negri**, il tend à les considérer comme une formation de dégénérescence cellulaire.

Cesa-Bianchi (1907) signale encore d'autres structures singulières. Il décrit des structures grossièrement réticulaires, situées

généralement à la périphérie de la cellule, et qu'il considère comme étant en rapport étroit avec une dégénérescence vacuolaire de la cellule. Il décrit également des corps composés d'une masse centrale petite, très colorable, entourée d'une zone claire et limitée par une zone radiée; leur structure peut varier quelque peu ainsi que leur taille et leur nombre; **Cesa-Bianchi** a observé leur division directe qui commence par le granule central; il n'admet pas que ces corps représentent un centrosome, il ne croit pas qu'ils soient un produit artificiel et se demande s'il ne s'agirait pas d'un parasite. « Il significato tuttavia di queste formazioni resta ancora completamente oscuro. »

Athias (1907) a observé des corpuscules colorables dans les cellules ganglionnaires spinales de toutes les espèces de Mammifères qu'il a observées; ces corpuscules, assez fréquents, sont sphériques, homogènes, de taille variable, acidophiles. **Athias** ne pense pas qu'ils correspondent aux corpuscules radiés décrits par **Cesa-Bianchi**. Comme ce dernier, il ne croit pas qu'il s'agisse de centrosomes, de leucocytes englobés, de corps de **Negri**. « Peut-être s'agit-il ici d'un produit résultant de la transformation des éléments chromophiles du protoplasma nerveux, transformation dont les étapes intermédiaires nous échapperaient encore. » En terminant, il dit : « Quant aux corps énigmatiques que **Legendre** a trouvés chez *Helix pomatia*, je pense qu'il est hasardeux de les identifier à ceux des Mammifères, du moins pour le moment. »

Je suis entièrement de l'avis d'**Athias** et ne crois pas, contrairement à **Cesa-Bianchi**, qu'on puisse rapprocher les corps énigmatiques que j'ai décrits des structures singulières qu'ils ont observées, quelle que soit l'obscurité qui règne actuellement sur ces questions.

c) *Bâtonnets*. — La présence de bâtonnets ou de cristalloïdes a été plusieurs fois signalée dans le noyau des cellules nerveuses. Dans leur cytoplasma, l'existence de bâtonnets a été moins souvent observée.

Holmgren (1899) décrit, dans les cellules ganglionnaires des Mammifères et des Oiseaux, des bâtonnets qui proviennent de

l'extérieur et pénètrent dans le noyau ; il les considéra comme des fibres nerveuses.

Sjövall (1901) signala la présence très rare dans le cytoplasma de bâtonnets qu'il supposa être des matériaux de réserve.

Cajal (1903), par sa méthode à l'argent, observa, dans les cellules du corps trapézoïde, des bâtonnets intracytoplasmiques, colorés en noir, parfois entourés d'un espace clair ; il nia que ces bâtonnets représentent des fibres nerveuses indépendantes, sans se prononcer sur leur signification.

Athias (1905), dans quelques cellules ganglionnaires spinales du Lapin, vit des bâtonnets et, dans celles de la Grenouille, des corps losangiques ou rhomboïdaux ; il considéra ces formations comme des cristalloïdes sans rien dire de leur origine et de leur signification.

Cesa-Bianchi (1907) vit dans les cellules nerveuses ganglionnaires des Mammifères des cristalloïdes qui normalement sont exceptionnels, au contraire ils sont fréquents chez les animaux hibernants pendant la période léthargique (Marmotte, Cheirop-tères) ; ils se trouvent dans le noyau, mais surtout dans le cytoplasma ; ils naissent probablement dans la cellule même et représentent une substance de réserve qui peut être utilisée ultérieurement.

Je n'ai pas observé de bâtonnets, non plus que de sphérules et de granulations chromatophiles ou nucléoïdes dans les cellules que j'ai examinées.

d) *Parasites*. — Les observations de parasites dans les cellules nerveuses sont fort rares.

Les travaux les plus complets ont porté sur les corps de Negri. En 1903, Negri signala dans les cellules nerveuses d'Hommes et d'animaux rabiques la présence de corpuscules sphériques, hyalins, de taille variable qu'il considéra comme étant les parasites de la rage. L'existence de ces corpuscules fut confirmée par de nombreux auteurs : Guarnieri, Daddi, Bertarelli et Volpino, Beck, etc. Remlinger (1904) refusa de considérer ces corpuscules comme étant des microbes rabiques, attendu que leur nombre n'est pas en rapport avec l'intensité de l'attaque, qu'ils

n'existent pas le plus souvent dans le bulbe et la moelle et enfin que le virus rabique passe dans des filtres imperméables à des microbes de $0 \mu 1$, tandis que les corpuscules de Negri ont 4 à 10μ de diamètre. Remlinger, Cajal (1904) et d'autres admirent donc que ces corps représentent un produit de dégénérescence cellulaire. Babès (1906), qui avait déjà signalé des corpuscules hyalins (1892) dans les cellules nerveuses des animaux rabiques, admit que les cellules nerveuses des animaux rabiques renferment deux sortes de grains : 1° des granulations, très fines, rondes, noires ou bleues par la coloration au Cajal-Giemsa, siégeant exclusivement dans le protoplasma des cellules dégénérées et représentant les agents de la rage en pleine activité; 2° des corpuscules de Negri se trouvant dans des cellules intactes ou peu modifiées, formes encapsulées renfermant le parasite en voie d'involution ou de transformation.

On a récemment signalé la présence du *Treponema pallidum*, agent de la syphilis, dans les cellules nerveuses, mais cette observation aurait besoin d'être confirmée.

Pace (1906) a rencontré des parasites à structure mal définie dans les cellules électriques de la Torpille et un Sporozoaire, *Nosema lophii*, signalé déjà par Thélohan, dans les cellules ganglionnaires spinales de *Lophius piscatorius*.

Nous avons vu que Cesa-Bianchi était tenté de supposer une nature parasitaire aux sphérules qu'il a observées.

Je n'ai jamais vu de parasites ni aucune structure pouvant en donner l'impression dans les cellules nerveuses que j'ai examinées. Seules les cellules nerveuses d'animaux en putréfaction peuvent présenter des bactéries nombreuses situées aussi bien dans leur noyau et leur cytoplasma que dans les tissus voisins. C'est ce que j'ai pu observer par exemple dans les ganglions d'individus d'*Helix pomatia* immergés pendant sept jours (Pl. XVI, fig. 23).

Enveloppes cellulaires. — Il ne nous reste plus, pour terminer l'étude morphologique des cellules nerveuses, qu'à décrire les divers réseaux qu'on a signalés autour de leur corps cellulaire.

Jusqu'en 1898, un grand nombre d'auteurs, **Cajal**, **Renaut**, **Rosin**, **França**, **Valente**, etc., décrivirent autour des cellules nerveuses une membrane d'enveloppe mince, homogène, élastique, mais aucun ne la colora électivement, et d'autres auteurs, **Kölliker**, **Obersteiner**, **Lenhossék**, **Prenant**, etc., nièrent son existence. Il semble bien que ces observations n'étaient dues qu'à une interprétation erronée de phénomènes de réfringence ou d'artifices de fixation et de coloration et que les raisons qu'on donnait de son existence pouvaient mieux s'appliquer à des phénomènes de tension superficielle et de coagulation.

En 1898, **Golgi**, par sa méthode à l'argent réduit, imprégna un « revêtement réticulaire » autour de beaucoup de cellules nerveuses et de leurs prolongements dendritiques. Ce revêtement, le plus souvent réticulaire, parfois homogène, serait probablement, d'après **Golgi**, formé de neurokératine et aurait un rôle isolateur, formant obstacle à l'admission des courants par contiguïté. De nombreux auteurs confirmèrent la découverte de **Golgi**, mais différèrent beaucoup au sujet de son interprétation. **Semi Meyer** (1899) le compara à un réseau qu'il avait observé, en 1897, par la méthode au bleu de méthylène, et le considéra comme formé de ramifications des cylindraxes provenant d'autres cellules. **Auerbach** (1899) observa un réseau péricellulaire de fibrilles nerveuses qu'il distingua du réseau de **Golgi**. **Nissl** (1898) et **Bethe** (1898), au contraire, nièrent le réseau de **Golgi** et admirèrent qu'il n'y a autour des cellules nerveuses qu'un réseau de fibrilles nerveuses. **Cajal** (1900), par la méthode d'**Ehrlich**, observa un réseau qui n'est pas péricellulaire mais bien la partie périphérique du réseau spongioplasmique dont les mailles sont épaissies; le réseau de **Golgi** comprendrait ce réseau et le ciment péricellulaire déjà vu par **Cajal** en 1890. **Donaggio** (1899-1900), par sa méthode, étudia un réseau péricellulaire en continuité avec les tissus voisins et qui serait de nature névroglie. **Apathy** (1898) admit également la nature gliale du réseau de **Golgi**. **Simarro** (1900) décrivit un réseau en mosaïque, visible par la méthode de **Golgi**, et qui ne semble pas être de nature nerveuse. **Martinotti** (1900), à cause de sa résistance à la

macération, considéra le réseau de Golgi comme réellement formé de neurokératine.

Bethe (1900), par sa méthode, arriva aux conclusions suivantes : toutes les cellules nerveuses sont enveloppées par un réseau de Golgi qui entoure toutes leurs parties non recouvertes de myéline. Ce réseau, de nature fibrillaire, est formé des ramifications des cylindraxes anastomosées et se continue avec les neurofibrilles intracellulaires.

Held (1902) admit que les cellules nerveuses sont entourées de deux réseaux intriqués, l'un de nature nerveuse, formé des ramifications terminales de fibres amyéliniques, l'autre, de soutien, identique au revêtement réticulaire de Golgi et au réseau de préenchyme décrit par Bethe comme un produit de coagulation. Ce dernier (*Stütznetz*) est de nature névroglie et se continue dans toute la substance grise et la blanche.

Bielschowsky (1903) observa, par sa méthode, un réseau semblable à une membrane fenestrée, très peu résistant aux actions pathologiques et dont la nature neurokératinique, névroglie ou fibrillaire n'est pas démontrée.

Cajal (1903) colora, par la méthode de Bethe, les réseaux péricellulaires et obtint les résultats suivants : Les réseaux décrits par Bethe, Donaggio, Held ne sont en relation ni avec les fibrilles péricellulaires ni avec le réseau neurofibrillaire endocellulaire; ils ne sont donc pas de nature nerveuse; de plus, les réseaux diffus de Golgi et de Held sont probablement des coagulums péricellulaires car : 1° on ne les voit pas *in vivo*; 2° on les observe par fixation au molybdate d'ammoniaque qui coagule, et non par le picrate d'ammoniaque qui ne coagule pas le tissu nerveux; 3° le réseau de Golgi vu par la méthode de Bethe ressemble à un réseau de fibrine; 4° la méthode de Bethe colore la fibrine et la montre en réseau dans les vaisseaux; 5° elle montre dans la substance grise deux réseaux différents qui sont tous deux des produits de coagulation; 6° il en est de même du réseau de la substance blanche; 7° car, appliquée à d'autres tissus, la méthode de Bethe montre des réseaux semblable à ceux du tissu nerveux.

Athias (1905), qui cite toutes ces opinions, ajoute que le réseau

péricellulaire semble bien exister puisqu'il est visible par des méthodes aussi différentes que celles de Golgi, d'Erhlich et de Bethe et que les descriptions des divers auteurs sont concordantes dans leurs lignes générales et souvent même identiques, mais qu'on ne peut encore préciser ni sa nature ni sa signification¹.

Je ne partage pas l'opinion d'Athias, et les multiples descriptions qu'on a données du revêtement réticulaire ne m'engagent pas à me prononcer en faveur de sa réalité. Coagulum? périphérie du spongioplasma? neurokératine? réseau neurofibrillaire? réseau névroglie? vraiment les interprétations sont bien nombreuses! Tout d'abord on peut rejeter l'hypothèse d'un réseau névroglie ou neurofibrillaire, car nous avons des méthodes de coloration de ces substances suffisamment électives pour dire que, puisqu'elles ne le montrent pas, il n'est pas de cette nature; je serais tenté d'en dire autant d'un réseau spongioplasmique, invisible par les méthodes ordinaires de la technique qui montrent bien l'aspect spongioplasmique du cytoplasma. Reste donc la neurokératine. Je crains que Golgi, quand il a émis cette hypothèse, n'ait simplement associé à l'aspect de revêtement qu'il venait d'imprégner les observations d'Ewald et Kühne, qui signalaient la présence de la neurokératine dans la substance grise. Cette neurokératine, comme toutes les kératines, devait être une substance d'enveloppe; on voyait une enveloppe aux cellules nerveuses, le rapprochement était possible. Cependant, Kaplan (1902) a montré que le revêtement des cellules nerveuses ne se colore pas par une méthode qui met en évidence la neurokératine des fibres nerveuses myéliniques, et, de plus, l'enveloppe neurokératinique n'est jamais visible par les procédés histologiques ordinaires.

Je n'ai pas fait de recherches suivies sur ce sujet, mais j'ai observé à plusieurs reprises un réseau péricellulaire. Je ne parle pas, bien entendu, des fibrilles entrelacées qui passent autour des

1. Depuis 1905, diverses observations ont encore été faites du réseau péricellulaire. Economo (1906) l'a signalé tapissant même l'intérieur des canalicules de Holmgren; Bravetta (1907) a observé un enduit croûteux irrégulier, kératinique, autour des cellules nerveuses et de leurs prolongements protoplasmiques chez l'Homme.

cellules nerveuses, ni des nids péricellulaires des cellules de Purkinje et des cellules du noyau du corps trapézoïde, ni des boutons terminaux d'Auerbach, tous de nature nerveuse et non réticulés. Dans certaines préparations fixées au formol et traitées par la méthode de Bielschowsky, j'ai vu des fibrilles nerveuses des prolongements se continuer avec un réseau périphérique, tandis que le centre de la cellule n'était pas imprégné. Loin de considérer ce réseau périphérique comme péricellulaire et de faire une nouvelle hypothèse sur sa continuité avec les fibrilles des prolongements, je crois tout simplement qu'il s'agit ici de cellules mal imprégnées; le nitrate est resté à la superficie et n'a mis en évidence que les mailles périphériques du réseau neurofibrillaire endocellulaire (ou réseau spongioplasmique); l'apparence de revêtement est un artifice d'imprégnation. Dans d'autres cellules, fixées par le formol et traitées par l'argent, on peut voir également des précipités granuleux à la surface du corps cellulaire. Le fait que j'ai vu ces aspects après fixation par le formol qui est un coagulant énergique, me fait penser que le réseau péricellulaire est probablement un produit de coagulation, ou un artifice d'imprégnation dû à l'argent.

Par les méthodes ordinaires, les cellules nerveuses paraissent nues, sans aucune membrane d'enveloppe.

Toute cette question des membranes d'enveloppe se rapporte aux cellules nerveuses des Mammifères. Chez les Pulmonés, je n'ai jamais vu de membrane et les cellules nerveuses ne sont même pas entourées de fibrilles nerveuses. Seule la névroglie les environne, comme il sera décrit au chapitre suivant.

Résumé du chapitre III. — Les cellules nerveuses des Pulmonés présentent autour du noyau une couche de cytoplasma. Elles ne montrent aucun centrosome. Le cytoplasma, vu *in vivo*, est homogène, seuls les grains lipochromes y sont visibles. Par des méthodes histologiques variées, on peut mettre en évidence des réseaux et des grains. Le réseau spongioplasmique semble identique au réseau neurofibrillaire. Les réseaux de Golgi et de Kopsch ne sont pas visibles. Les canalicules d'Holmgren sont pathologiques et non morphologiques; ils sont un phénomène de

neuronolyse lié à la destruction de la cellule. Les granulations chromatophiles semblent comparables à celles des Vertébrés ainsi que les granulations lipochromes. Les granulations osmio-philés correspondent peut-être au réseau de Kopsch des Vertébrés. Les autres granulations, sphérules, bâtonnets, parasites, signalés dans les cellules nerveuses d'autres animaux, ne sont pas observables. Les cellules sont nues et ne présentent aucune enveloppe réticulaire ou membraneuse.

IV

LA NÉVROGLIE.

Nous avons eu à plusieurs reprises à nous occuper de la névroglie, notamment à propos de ses rapports avec le réseau spongioplasmique, les canalicules de Holmgren, le revêtement cellulaire. Je crois donc utile d'ajouter à l'étude morphologique de la cellule nerveuse qui précède quelques indications sur les rapports de la névroglie avec les tissus conjonctif et nerveux, sur sa structure et ses fonctions. Le résultat de mes observations a été communiqué en 1907 à la réunion de l'*Association des Anatomistes*.

Je ne parlerai pas ici de la névroglie des centres nerveux des Vertébrés qui a déjà été étudiée dans un grand nombre de travaux et dont la structure (sinon l'origine et les fonctions) est aujourd'hui bien connue.

Chez les Pulmonés, la névroglie n'a guère été observée que par des auteurs qui ont étudié les cellules nerveuses et ne l'ont décrite qu'accessoirement. La littérature ne contient, je crois, que les observations suivantes :

Nansen (1886), l'un des premiers, a été frappé de la ressemblance des filaments de soutien et du spongioplasma nerveux et il en a conclu que le spongioplasma « very much resembling the neuroglia substance » est une structure de soutien, l'hyaloplasma étant seul conducteur.

Rohde (1893) a repris cette hypothèse et l'a développée; il

admet que le spongionplasma est en continuité de substance avec les fibrilles névrogliales.

Cependant, de Nabias (1894) s'éleva contre cette conception. Il fit remarquer que les aspects décrits par Rohde sont semblables à ceux dus à l'influence des réactifs; les colorations à l'hématoxyline cuprique de Viallanes laissent les fibrilles névrogliales incolores et donnent au protoplasma nerveux une teinte noire ou bleue intense qui permet de le différencier. Il distingua la névroglie du tissu conjonctif environnant les ganglions et la décrivit comme étant formée d'un fin tissu homogène, parsemé de petits noyaux.

Rohde (1896) décrit plusieurs modes de multiplication des cellules nerveuses des Gastéropodes, dans lesquels la névroglie prend part à la formation d'une partie du protoplasma des cellules filles.

Mac Clure (1897) signala de nouvelles différences entre la névroglie et le spongionplasma nerveux. Par deux méthodes, bleu de méthylène-éosine et safranine-vert-lumière, il distingua les cellules nerveuses des cellules névrogliales et il en conclut, contrairement à Rohde, que les fibrilles névrogliales ne pénètrent pas dans le corps des cellules nerveuses.

Havet (1899) représenta, chez *Limax*, des cellules traitées par la méthode de Golgi dont l'aspect étoilé rappelle celui des cellules de Deiters des Vertébrés.

Smidt (1900) consacra un travail, accompagné de figures peu nettes, à l'étude de la névroglie d'*Helix* traitée par la méthode de Golgi. Il distingua trois sortes de cellules conjonctives d'accompagnement (*Begleitzellen*) et plusieurs sortes de cellules névrogliales (*Gliazellen*).

Holmgren (1900) décrit autour des cellules nerveuses d'*Helix pomatia* un tissu lâche, formé de cellules à petit noyau, richement ramifiées, dont les prolongements anastomosés forment de véritables nids péricellulaires. Dans la région d'origine de l'axone, les prolongements de ces cellules interstitielles pénètrent dans le protoplasma nerveux, s'y ramifient et forment des *Saftkanälchen*. C'est à leur sujet qu'Holmgren émit l'hypothèse du *Trophospongium* et qu'il considéra la névroglie comme servant à nourrir les cellules nerveuses.

Bochenek (1901) et **K. C. Schneider** (1902) ont à leur tour brièvement décrit les cellules névrogliales et leur pénétration dans le cône d'origine de l'axone des grandes cellules nerveuses.

Rapports de la névroglie avec les tissus conjonctif et nerveux.

— On peut facilement colorer d'une manière élective le tissu conjonctif qui entoure les ganglions nerveux d'*Helix pomatia*. Les préparations que j'ai obtenues par la méthode d'**Apathy** montrent la gaine conjonctive plus foncée; l'éosine hématoxylique de **Renaut**, la méthode de **Mallory** pour la névroglie donnent aussi une teinte plus sombre à la gaine. Mais les méthodes de choix pour étudier les rapports du tissu conjonctif et des ganglions nerveux sont les méthodes spécifiques de coloration du tissu conjonctif de **Curtis**, de **Burchardt**, de **Mallory**. La méthode de **Mallory** donne une teinte bleue intense à la gaine et une teinte rose pâle à la substance du ganglion; celle de **Burchardt** colore en rouge rosé vif la gaine et laisse presque incolore le ganglion; celle de **Curtis** au naphthol β colore en violet la gaine, en rouge pâle le ganglion. Ces méthodes, et surtout les deux dernières, différencient admirablement la gaine conjonctive et les prolongements qui en partent; ces prolongements forment entre les ganglions sous-œsophagiens des cloisons incomplètes ne laissant passer d'un ganglion à l'autre que des faisceaux de fibres commissurales. La surface de séparation de la gaine conjonctive et des ganglions nerveux est toujours très nette. Le tissu conjonctif de la gaine est formé de grandes cellules vésiculaires à petit noyau, qui, au voisinage des ganglions nerveux, s'allongent, s'aplatissent puis sont remplacées par des faisceaux de fibres parsemés de petites cellules et d'amas de grains pigmentaires. La gaine se termine au contact de la surface du ganglion par un certain nombre de fibres ou de lamelles concentriques formant un faisceau très dense et continu. Contre cette paroi se trouvent immédiatement les plus grosses cellules nerveuses des ganglions, entourées de filaments névrogliaux qui rejoignent de petites cellules interstitielles, placées assez régulièrement entre les cellules nerveuses (Pl. XV, fig. 4). La méthode de **Cajal** montre à la surface de la gaine conjonctive une bande noire continue sur

laquelle les fibrilles névrogliques viennent s'insérer par un renflement en bouton. Les méthodes spécifiques de la névroglie ne montrant en cette région que des fibrilles ondulées non accolées à la paroi conjonctive, il est difficile de savoir si la surface du ganglion est recouverte d'une mince couche de névroglie marginale ou si cet aspect est dû à une imprégnation de la surface de la gaine conjonctive (Fig. XIX-I).

Il est moins facile de différencier la névroglie des cellules nerveuses. Certains fixateurs montrent à la surface des cellules nerveuses un grand nombre de petits prolongements qui se confondent avec les fibrilles névrogliques, comme de Nabias l'a déjà remarqué; d'autres, au contraire, les liquides chromosmiques par exemple, donnent aux cellules nerveuses des contours nets et aux fibrilles névrogliques une réfringence spéciale qui permet de les distinguer. La méthode de Cajal (alcool ammoniacal suivi de nitrate d'argent à 6 p. 100 pendant quatre jours) donne de très belles imprégnations de la névroglie; elle montre autour des cellules nerveuses de véritables nids de névroglie formés de fibrilles anastomosées et d'autres fibrilles qui accompagnent les cylindraxes jusqu'au neuropile où elles s'arrêtent le plus souvent, formant près de celui-ci un abondant plexus ou réseau (Fig. XIX-I et II). Généralement, les nids névrogliques délimitent nettement les cellules nerveuses et ne pénètrent pas dans leur cytoplasma. Les méthodes spécifiques de coloration de la névroglie m'ont donné, chez *Helix*, des résultats très variables. Celle de Weigert modifiée par Benda (hématoxyline, Van Gieson) différencie bien les noyaux névrogliques, mais moins bien les fibrilles; une méthode de Benda au Krystallviolett ne m'a pas donné de bons résultats; celle de Mallory m'a paru également peu précise; par contre, celle d'Anglade montre, avec une très grande finesse, la disposition des fibrilles névrogliques et leurs rapports avec les noyaux névrogliques et les cellules nerveuses; malheureusement, elle fixe mal les éléments nerveux et colore le tissu conjonctif¹. Comme la méthode de Cajal, celle

1. La méthode d'Anglade colore également les cellules névrogliques du neuropile et les cellules de soutien des troncs nerveux; c'est là une étude dont il ne sera pas question dans ce travail.



Fig. XIX. — Névrogie des ganglions nerveux d'*Helix pomatia*. — I. — Partie d'un ganglion sous-œsophagien traité par la méthode de Cajal. — II. — Terminaison de la névrogie au contact de la gaine conjonctive du ganglion (Méthode de Cajal). — III. A. — Cellules névrogliques d'un animal hibernant (Bouin, glychemalun-éosine). — B. — Cellules semblables après un jour et demi d'immersion. — C. — Cellules semblables après trois jours d'immersion. — IV. — Cellules névrogliques traitées par la méthode d'Anglade. — C. N., cellule nerveuse; Cy, cylindraxe; f. n., fibre névroglique; g. e., gaine conjonctive du ganglion; n. n., noyau névroglique; t. n., terminaison névroglique (?); (C. R. Ass. des Anat., 1907).

d'Anglade montre que les fibrilles névrogliales sont bien distinctes du protoplasma nerveux et n'ont avec lui aucune anastomose. Bien entendu ces colorations différentielles ne fournissent aucun argument pour la question de l'origine ectodermique ou mésodermique de la névroglie.

Structure. — Les méthodes techniques ordinaires montrent plus ou moins nettement, dans les ganglions nerveux d'*Helix pomatia*, outre les cellules nerveuses, un liquide vraisemblablement lymphatique, dans lequel baignent des cellules et des fibrilles névrogliales semblant disposées en réseau ; on n'y voit aucun vaisseau sanguin ni aucun élément figuré du sang. Comme l'accord ne s'est pas fait entre les auteurs sur la question de savoir si les fibrilles dépendent des cellules névrogliales ou si elles en sont distinctes, nous examinerons successivement ces deux sortes d'éléments, puis nous étudierons leurs rapports.

Faut-il distinguer plusieurs sortes de cellules névrogliales ? Chez les Vertébrés, Bonome en distingue sept variétés, Nissl, Marinesco, Sand, trois. Chez *Helix*, je ne crois pas qu'on puisse faire pareille distinction. Chez les animaux normaux, on voit sur les coupes deux aspects différents des noyaux névrogliaux : les uns, accolés aux cellules nerveuses, ou même logés dans une dépression de leur surface, sont allongés, fusiformes, fortement colorables ; les autres, situés entre plusieurs cellules, sont sphériques et plus clairs. Tous sont formés d'une membrane nucléaire basophile très nette renfermant un suc nucléaire dans lequel apparaissent des blocs chromatiques reliés par un réseau achromatique difficilement visible ; les blocs chromatiques sont situés à la périphérie du noyau, sauf quelques-uns ou le plus souvent, un seul central ; je n'ai pu distinguer de nucléole. On pourrait croire qu'il s'agit là de deux espèces cellulaires distinctes, mais tout au plus faut-il y voir deux variétés dues aux rapports avec les cellules nerveuses environnantes, à moins même que ces deux aspects ne soient ceux de noyaux semblables, lenticulaires, vus tantôt de face et tantôt de profil ; en effet, les noyaux fusiformes et sombres sont toujours sur le bord des cellules nerveuses sectionnées, tandis que, sur les cellules vues en surface, on

n'observe que des noyaux arrondis et clairs semblables à ceux des espaces intercellulaires.

Quoi qu'il en soit, tous ces noyaux réagissent de même pendant l'asphyxie par immersion; ils se gonflent, s'arrondissent et deviennent pareils les uns aux autres. Sur un animal sain, les noyaux d'aspect fusiforme sont les plus nombreux; après trente-six heures d'immersion, ils deviennent déjà rares; le troisième jour, on n'en rencontre plus qu'exceptionnellement.

En même temps que ce gonflement, qui est considérable, on observe des modifications dans la forme et la disposition de la chromatine nucléaire, comme le montrent les figures XIX (III. A. B. C). Les blocs chromatiques nucléaires gonflent, se déforment et présentent des prolongements irréguliers et effilés qui arrivent à se rejoindre pour former un réseau incomplet.

Le cytoplasma des cellules névrogliales est très peu abondant et difficilement visible sur les animaux sains; pendant l'immersion, il se gonfle et se montre alors comme une masse hyaline parsemée de granulations pâles, d'où partent des prolongements qui vont en s'amincissant et se continuent par les fibrilles névrogliales.

Y a-t-il d'autres éléments cellulaires que ces cellules fixes? On sait que, chez les Vertébrés, on a décrit des cellules névrogliales libres, et de plus, dans les états pathologiques, des leucocytes variés (mononucléaires, polynucléaires, *Plasmazellen*, *Mastzellen*, cellules granulo-graisseuses). Malgré un examen attentif, je ne puis affirmer l'existence certaine de noyaux névrogliaux libres, et, pendant l'asphyxie par immersion, je n'ai jamais observé d'éléments émigrés du sang; il est vrai qu'il s'agit là non d'une inflammation, mais bien d'une dégénérescence non infectieuse.

Les fibrilles névrogliales peuvent être mises en évidence, comme nous l'avons vu, par la méthode de Cajal ou par celle d'Anglade. Elles paraissent homogènes et d'un diamètre toujours égal, plus épaisses après traitement par la méthode de Cajal, plus fines et plus onduleuses par la méthode d'Anglade. Certains fixateurs leur donnent un aspect réfringent. On sait que, chez les Vertébrés, la plupart des auteurs admettent qu'elles ne sont jamais anastomosées; chez *Helix*, la méthode de Cajal montre

des réseaux névrogliques péricellulaires très nets; celle d'Anglade montre bien aussi des bifurcations de fibrilles sans qu'on puisse affirmer s'il s'agit là de ramifications d'une seule fibrille ou d'anastomoses de plusieurs. La méthode de Cajal montre difficilement les cellules névrogliques; celle d'Anglade, qui colore en bleu les noyaux de ces cellules, permet mieux d'étudier leurs relations avec les fibrilles, mais elle laisse malheureusement incolore le cytoplasma névroglique. Les fibrilles névrogliques viennent parfois se terminer près du noyau qu'elles approchent perpendiculairement; d'autres fois, elles le contournent et continuent à son autre extrémité; certains se replient en anses, laissant le noyau, soit à l'intérieur, soit à l'extérieur de la courbure; dans les cellules fusiformes, il n'est pas rare de voir des fibrilles se ramifier à une certaine distance du noyau (Fig. XIX-IV).

Certains auteurs, après Ranvier, ont admis que les fibrilles névrogliques sont simplement plongées dans le cytoplasma des cellules névrogliques sans être un produit de sa différenciation. C'est là une question que mes recherches ne me permettent pas de résoudre.

Fonctions. — On a fait jouer à la névroglie les rôles les plus divers. Chez les Vertébrés, Virchow, qui la découvrit, la considéra comme un tissu de soutien ayant un rôle de protection mécanique; Weigert admit qu'elle remplit les vides entre les cellules nerveuses vivantes et ceux produits par les cellules nerveuses mortes. Golgi lui donna un rôle nutritif, à cause de son abondance autour des vaisseaux; elle servirait à conduire les substances nutritives des vaisseaux aux dendrites, eux-mêmes nourriciers. Cajal suppose qu'elle a un rôle isolateur. Da Fano (1906) croit qu'elle sert de soutien et a un rôle probablement nutritif. Lugaro (1907) lui attribue cinq fonctions : 1° un rôle mécanique de soutien et d'élasticité, dû aux fibres névrogliques; 2° une action isolatrice; 3° un rôle antitoxique pour le sang et les cellules nerveuses : elle agirait comme un filtre arrêtant les toxines du plasma et rendant rapidement inoffensifs pour les cellules nerveuses leurs produits de déchet; 4° pathologiquement,

une fonction histolytique; 5° embryologiquement, une action chimiotaxique ayant une grande part dans la détermination des rapports de topographie et de connexions nerveuses.

Chez les Mollusques, on lui a attribué des fonctions de soutien, de formation des cellules nerveuses, de nutrition et de destruction des mêmes éléments.

La fonction de soutien de la névroglie est la plus évidente; elle est admise par tous les auteurs. La disposition des fibrilles névrogliales, chez les Vertébrés comme chez les Invertébrés, sert évidemment à maintenir en place les cellules nerveuses et à leur conserver leur forme.

La fonction isolatrice de la névroglie est moins évidente. Elle ne saurait être efficace puisque les fibrilles névrogliales ne forment pas un revêtement continu autour des cellules nerveuses; elle n'est pas en rapport avec l'accumulation de la névroglie autour des vaisseaux, chez les Vertébrés, ni, chez les Pulmonés, avec le fait que la névroglie est très rare dans le neuropile où cependant s'entrecroisent un grand nombre de prolongements nerveux nus.

J'ai déjà exposé la théorie de Rohde qui admet que la névroglie contribue à la formation du protoplasma nerveux; il dit avoir observé ces faits chez *Doris*, *Pleurobranchus*, *Helix*, *Limax*. J'ai observé ces mêmes animaux et divers autres Gastéropodes et je n'ai jamais rien remarqué qui puisse susciter une telle interprétation. Je me demande sur quoi reposent ces singulières théories.

L'observation de fibrilles et même de noyaux névrogliaux dans le cytoplasma des cellules nerveuses a suscité deux hypothèses contradictoires. Holmgren en a conclu que les cellules névrogliales doivent servir de voie nutritive aux cellules nerveuses; j'en ai conclu qu'il s'agit vraisemblablement d'un phénomène pathologique d'histolyse, de neuronophagie semblable à ceux observés chez les Vertébrés par divers auteurs. J'ai déjà longuement parlé de cette question à propos du réseau canaliculaire, je crois inutile de me répéter ici.

Quant au rôle antitoxique normal de la névroglie que suppose Lugaro, je crois que c'est une hypothèse possible, rien de plus.

Le rôle chimiotaxique de la névroglie, au cours du développement des fibres nerveuses et pendant leur régénération, est admis par de nombreux auteurs et est vraisemblable. Nous en reparlerons plus loin à propos de la théorie du neurone, mais comme personne n'a encore étudié le développement cytologique du système nerveux des Pulmonés, je ne puis dire si leur névroglie a aussi cette propriété.

Résumé du chapitre IV. — Chez les Pulmonés, diverses méthodes permettent de différencier la névroglie soit du tissu conjonctif entourant les ganglions, soit des cellules nerveuses de ces ganglions. La névroglie est composée de cellules et de fibres; les cellules ont un gros noyau entouré d'une mince couche de cytoplasma, les fibres sont lisses et homogènes. La névroglie a normalement une fonction de soutien et pathologiquement une fonction de cicatrisation du tissu nerveux; son rôle de destruction des cellules nerveuses lésées est très vraisemblable; ses fonctions isolatrice et antitoxique sont problématiques; son rôle dans la nutrition et la multiplication des cellules nerveuses n'est pas démontré.

DEUXIÈME PARTIE

PHYSIOLOGIE ET PATHOLOGIE DE LA CELLULE NERVEUSE

Nous voici arrivé au terme de cette longue étude de la morphologie de la cellule nerveuse. Nous avons accumulé un grand nombre de renseignements, malheureusement trop souvent incertains, soit par insuffisance d'observation, soit par insuffisance de nos moyens d'observer. L'histologiste ne peut et ne doit se contenter de ces recherches morphologiques qui isolées seraient insuffisantes; la signification des structures qu'il étudie ne lui est donnée que par l'examen d'états physiologiques variés et bien définis. Nous sommes ainsi conduit à étudier maintenant l'histo-physiologie ou mieux l'histo-biologie de la cellule ner-

veuse. Cette nouvelle étude présente plus de précision que la précédente; en effet, peu importe alors que telle structure soit réelle ou artificielle; le problème de la forme, avec toutes ses difficultés, n'est plus que secondaire; ce qui importe, ce sont les variations de telle ou telle substance en rapport avec celles des états physiologiques où nous l'observons, quelles que soient les déformations que lui fassent subir nos méthodes d'examen. Et cette recherche est non seulement précieuse pour éclairer nos connaissances morphologiques, mais encore elle est féconde pour les études physiologiques. La meilleure preuve qu'on puisse en donner est l'emploi de la méthode histo-physiologique des dégénérescences, qui seule a permis d'éclairer la question fort complexe des voies de conduction — question que n'auraient pu résoudre ni les recherches morphologiques ni les recherches physiologiques isolées.

Mais si les recherches d'histo-physiologie sont fécondes, elles sont aussi très difficiles à réaliser d'une manière précise. Il n'y a pas de facteur physiologique simple qu'on puisse faire varier à volonté isolément; les variations d'une seule condition entraînent les variations d'un grand nombre d'autres qui, réagissant réciproquement, créent un changement final complexe dont nous ne savons pas reconnaître tous les composants. Par exemple, si nous voulons étudier les variations cytologiques en rapport avec l'inanition, nous observerons en réalité ces variations en rapport avec des changements de la nutrition, de la composition chimique du milieu sanguin, de la circulation, de la respiration, de la température, etc., et il nous sera impossible de faire la part de chacun de ces facteurs. Il en est ainsi dans toutes les recherches biologiques, et ces difficultés doivent nous rendre prudents dans les conclusions que nous tirons de nos expériences. Une autre difficulté des recherches d'histo-physiologie est la suivante : les variations physiologiques normales ne sont pas décelables au microscope; la veille, le sommeil, et même l'anesthésie ne peuvent être différenciés dans les cellules nerveuses par nos méthodes actuelles¹; des changements cytol-

1. J'ai déjà parlé dans l'avant-propos des causes d'incertitude de ces sortes de recherches.

giques n'apparaissent qu'après une veille prolongée, une anesthésie mortelle, une longue inanition, etc., mais ces changements ne peuvent alors être considérés comme normaux, ils deviennent proches des modifications pathologiques si même ils n'en sont pas. De même, nous ne connaissons pas de signe certain de la mort cellulaire et nous ne pouvons observer que des modifications *post-mortem* dues à la cadavérisation.

Les échanges gazeux (oxygène, acide carbonique), liquides, (lymphe), les variations calorifiques, électriques, etc. des cellules nerveuses qui, d'après ce que nous savons par la physiologie, doivent jouer un rôle important dans leur fonctionnement, échappent complètement aux méthodes histologiques.

Tous ces faits nous obligent à répéter ce que nous disions dans l'avant-propos, que l'histo-physiologie n'est pas la clé de toute la biologie, la méthode unique et suffisante pour résoudre tous les problèmes de la vie. Dire ceci, ce n'est pas l'amoindrir, car aucune science n'est capable à elle seule de répondre à toutes les questions biologiques; c'est seulement la limiter, la préciser, définir son domaine et lui donner ainsi sa valeur exacte¹.

4. Je trouve la justification de mon insistance sur ce sujet dans les travaux de nombreux histo-pathologistes, et entre autres dans une étude toute récente¹ où l'auteur reproche aux neurologistes de parler un langage spécial et de ne pas prendre pour base de leurs recherches cliniques et psychiatriques l'anatomopathologie. Nous voici en présence d'un malade : maintes méthodes se présentent à nous pour l'examiner. Nous pouvons observer le rythme, l'amplitude de ses échanges respiratoires et de ses mouvements circulatoires; cette méthode fournira certainement des renseignements précieux, mais songerait-on à baser sur elle une classification des maladies nerveuses et mentales permettant un diagnostic précis? Nous pouvons procéder à l'examen microscopique et à la numération des divers éléments du sang, de l'urine ou du liquide céphalo-rachidien; cette méthode fournira peut-être un renseignement plus précis que la précédente, mais suffira-t-elle pour le diagnostic? Nous pourrions, après la mort, couper et colorer le système nerveux, et observer les modifications de ses cellules; sera-ce là la méthode suffisante? Nous pourrions enfin procéder à l'examen clinique et même dans le cas de maladie mentale à l'examen psychologique du malade; dira-t-on que ces méthodes sont inutiles et que l'examen histologique est suffisant? Il est à remarquer que ces diverses méthodes sont d'autant plus fines qu'elles sont plus délicates à employer; les dernières, qui laissent une très large part à l'interprétation personnelle, sont en même temps celles qui permettent le mieux de différencier le processus morbide. Faut-il leur reprocher de ne pas employer le langage anatomique? Qu'en feraient-elles le plus souvent? Si l'association des diverses méthodes de laboratoire, de clinique, de psychiatrie est souvent nécessaire, il faut reconnaître que ces der-

1. Marchand. *Revue de Psychiatrie*, juillet 1908.

Mes recherches personnelles ont porté sur des Chiens anesthésiés, insomniaques, inanitiés, séniles, sur des *Helix pomatia* hibernants, éveillés, nourris ou jeûnant, s'asphyxiant par immersion, en putréfaction; sur des *Acera bullata* placées dans l'eau douce ou empoisonnées par des brins de tabac, le cyanure de potassium, l'acide arsénieux, le chloral; des *Bulla hydatis* placées dans l'eau douce, mourant dans l'eau de mer non renouvelée, soumises au chloroforme; des *Philine aperta* transportées dans l'eau douce.

L'action de ces divers facteurs sur la cellule nerveuse a déjà été étudiée par de nombreux auteurs chez divers animaux, mais la bibliographie de ces questions est difficile à réunir, car les travaux qui en traitent sont dispersés dans les recueils les plus divers : revues physiologiques, médicales, psychiatriques où il est laborieux pour un histologiste de les rechercher. Je citerai dans les chapitres suivants ceux qui sont parvenus à ma connaissance sans toutefois espérer avoir réussi à être complet.

Pour faciliter l'exposition de ces recherches d'histo physiologie, je les diviserai en quatre chapitres : 1^o nutrition, 2^o fonctionnement; 3^o pathologie et 4^o mort de la cellule nerveuse; mais je dois dire que cette division est toute conventionnelle et que l'on ne saurait voir dans la cellule nerveuse des structures spécialement nutritives, d'autres spécialement fonctionnelles, etc.

I

NUTRITION.

Nous avons déjà décrit diverses hypothèses émises sur le rôle nutritif de telle ou telle partie de la cellule nerveuse. Nous avons signalé l'opinion de certains auteurs qui admettent que la névrogie ou les prolongements dendritiques ont un rôle exclusif de

nières sont les plus fines, les plus précises et ne pas admettre, ni vouloir prouver qu'à tout état nerveux ou mental morbide doit correspondre une lésion connue des centres nerveux. Puisque nos méthodes histologiques actuelles ne permettent pas de distinguer la veille du sommeil, la veille de l'anesthésie, faut-il compter sur elles pour connaître les délires, les psychoses?

nutrition; la théorie de ceux qui voient dans la cellule des voies sanguines ou lymphatiques; l'hypothèse qui fait de la substance chromatophile ou des grains pigmentaires un produit de réserve.

C'est une tendance très fréquente de dissocier les structures morphologiques en nutritives et fonctionnelles; on a même créé pour les différencier dans la cellule deux noms : trophoplasma, kinétoplasma. Malheureusement, s'il est facile de dire qu'une cellule contient deux sortes de cytoplasma, il est plus difficile de savoir dans quelle catégorie placer les structures que nous observons. La substance chromatophile, par exemple, que plusieurs auteurs nomment kinétoplasma et considèrent comme créatrice de l'énergie nerveuse, est interprétée par d'autres comme réserve alimentaire¹.

Il semble donc bien que nutrition et fonctionnement sont intimement liés et que nous ne pouvons qu'insuffisamment distinguer, parmi les structures morphologiques que nous connaissons si mal, celles qui sont principalement nutritives (réserves, produits de déchet, etc.) de celles qui produisent surtout l'énergie nerveuse.

Non seulement, l'on ne peut nettement distinguer dans la cellule nerveuse des substances trophoplasmiques et d'autres kinétoplasmiques, mais encore on ne peut admettre des régions cellulaires trophiques et d'autres fonctionnelles. L'hypothèse de Golgi sur le rôle nutritif des dendrites a d'ailleurs été détruite par l'observation que les dendrites ont la même structure que le reste de la cellule, et que, dans la plupart des cas, ils servent évidemment à la conduction.

J'ai déjà parlé des voies nutritives intracellulaires et montré que l'examen attentif des faits ne confirme pas leur existence. La cellule nerveuse est celle qui présente la plus grande surface par rapport à son volume; le nombre de ses prolongements et

1. On est étonné de voir certains physiologistes, qui cependant confondent souvent la physiologie nerveuse et la psychologie, séparer la nutrition du fonctionnement des centres nerveux.

Quand, par exemple, on analyse les gaz du sang des artères allant au cerveau et des veines en revenant, peut-on connaître la part qui revient à la nutrition cellulaire et celle qui revient au fonctionnement, dans la diminution de l'oxygène et l'augmentation de l'acide carbonique observés?

de leurs ramifications lui assure un immense contact avec le milieu qui la baigne; l'osmose et l'imbibition peuvent nous suffire pour comprendre le mécanisme de ses échanges sans admettre qu'elle a besoin d'être perforée, canaliculée.

Toute la cellule est donc à la fois le siège de phénomènes nutritifs et fonctionnels. Si nous divisons leur étude en deux chapitres, c'est pour grouper les expériences d'inanition, d'embolie, de ligatures d'artère, etc., d'une part, celles d'excitation électrique, de fatigue, d'insomnie, etc., d'autre part, bien plus que pour distinguer ce qui dans la cellule est trophique ou fonctionnel. Cette division est, comme je l'ai déjà dit, toute conventionnelle et tel facteur, comme la température ou le sommeil hibernant que j'étudierai au chapitre II, pourrait aussi bien trouver place au premier chapitre.

Le problème que nous examinons peut se poser ainsi : l'expérience physiologique nous apprend que le sang veineux provenant des centres nerveux renferme moins d'oxygène et plus d'acide carbonique que le sang artériel y arrivant; de plus, on a signalé dans le sang veineux des produits de déchet tels que l'acide sarco-lactique et la choline; pouvons-nous, histologiquement, constater quelque modification des cellules nerveuses en rapport avec ces échanges?

Les méthodes employées jusqu'ici pour étudier ces phénomènes ont été, chez les Vertébrés, le jeûne plus ou moins complet et prolongé, l'anémie par saignées répétées, la ligature d'artères, l'embolie, et, chez les Invertébrés, l'alimentation et l'inanition.

Aucune de ces méthodes ne produit seulement que des changements de nutrition des cellules nerveuses; toutes ont des effets complexes et mal connus : variations respiratoires, circulatoires, sécrétoires, etc.

L'inanition a été le procédé de beaucoup le plus employé. **Rosenbach** (1884), **Coen** (1890), dans l'inanition aiguë, ont signalé l'atrophie des cellules. **Peri** (1892) a examiné le système nerveux de trois Lapins morts après trois à cinq jours d'inanition, deux Chats morts après quinze jours et ayant perdu 43 à 45 p. 100 de leur poids, deux Chiens ayant jeûné 24 et 34 jours, sans toutefois être privés d'eau et ayant perdu 43 à 44 p. 100 de

leur poids; il a constaté des lésions faibles chez les Lapins, plus grandes chez les Chats, plus grandes encore chez les Chiens. Les Chats présentaient seulement quelques cellules à plasma homogène; les Chiens montraient une dégénérescence hyaline plus étendue. **A. Monti** (1895) a expérimenté sur des Lapins morts ou sacrifiés du septième au quinzième jour, après jeûne absolu; le cerveau présentait des cellules normales et d'autres dont les extrémités des prolongements dendritiques étaient altérées, variqueuses, sans épines; **Monti** en conclut, comme **Golgi**, que les dendrites ont un rôle nutritif. **Ganfini** (1897), étudiant par la méthode de **Nissl** des Lapins tués après cinq à sept jours de jeûne, a vu un appauvrissement de la substance chromatophile, un grossissement des noyaux, le dédoublement des nucléoles. **Lugaro et Chiazzi** (1897) ont examiné des Chiens tués après 31, 42, 62, 64 jours de jeûne et des Lapins tués après 12 et 13 jours; ils ont observé des altérations tardives, variant individuellement de siège et d'intensité, commençant par la partie chromatophile du cytoplasma, la partie achromatique et le noyau n'étant atteints que dans les stades avancés; ces altérations, très différentes de l'atrophie, sont identiques à celles des empoisonnements et indiqueraient, non une simple insuffisance de nutrition, mais bien une auto-intoxication d'origine intestinale qui s'aggraverait rapidement dans les derniers jours de la vie. **Schaffer** (1897), soumettant des Lapins soit à l'inanition complète, soit au jeûne sans privation d'eau, a constaté que, dans le second cas, les lésions sont très faibles, tandis que, dans le premier, il y a chromatolyse, vacuolisation, augmentation de colorabilité du noyau. **Daddi** (1897) a comparé des Chiens insomniaques, les uns nourris, les autres jeûnant, et a constaté chez ces derniers des lésions plus graves : gonflement cellulaire, déplacement du noyau, chromatolyse, vacuolisation. **Puglisi-Allegra** (1900), étudiant des Chiens et des Cobayes après un jeûne plus ou moins prolongé, a vu des modifications semblables. **Martinotti et Tirelli** (1901), examinant des ganglions intervertébraux après 15 à 35 jours d'inanition, ont observé peu de modifications : certaines cellules sont peu colorables, ce qui serait dû à un changement qualitatif plutôt qu'à une réduction quantitative de la substance chroma-

tophile, quelques-unes sont très désagrégées, la zone d'origine du cylindraxe est souvent élargie. **Geeraerd** (1901) a constaté, par la méthode de **Nissl**, que l'inanition prolongée amène une diminution de la substance chromatophile moindre que celle produite par la fatigue. **Marchand** et **Vurpas** (1901) ont signalé la disparition précoce de la substance chromatophile et l'atrophie de la cellule et de son noyau. **Riva** (1905), chez un Chien tué à la période agonique de l'inanition, observa par la méthode de **Donaggio** des corpuscules intracytoplasmiques semblant en rapport avec des irrégularités du réseau neurofibrillaire et des vacuoles. Dans un second travail paru la même année, il examina des Lapins et des Chiens tués pendant la phase terminale de l'inanition; il constata que le réseau endocellulaire présente une grande résistance, même après la vacuolisation. **Donaggio** (1906) vérifia que le réseau fibrillaire est très résistant chez le Lapin adulte pendant l'inanition; comme il ne subit pas de modifications par le froid, **Donaggio** associa les deux facteurs, froid et inanition, et constata qu'alors il présente de grandes altérations. **Gourewitch** (1906), par la même méthode, observa de faibles lésions du réseau neurofibrillaire dans le jeûne associé à l'intoxication tétanique. **Marinesco** (1906) observa, par la méthode de **Cajal**, dans des intoxications par la morphine ou la strychnine combinées avec l'inanition, des modifications considérables des neurofibrilles : coalescence, hypertrophie. **Balli** (1907) ayant constaté que ni le jeûne, ni la thyro-parathyroïdectomie complète ne produisent de lésions du réseau, associa ces deux agents et, par la méthode de **Donaggio**, reconnut également des lésions graves du réseau neurofibrillaire.

Chez les Invertébrés, **Cajal** (1904) étudia par sa méthode des Sangsues ayant jeûné deux mois ou plus et d'autres ayant sucé un Chien quatre jours auparavant, les premières présentaient un réseau incomplet, fragmenté, localisé surtout vers le cylindraxe, les secondes, au contraire, avaient un réseau complet, pâle et très fin. **Dustin** (1906) confirma ces observations.

L'anémie a été employée moins fréquemment. **Massaro** (1899), en faisant des saignées répétées à des Lapins, a observé des altérations de la substance chromatophile, l'atrophie variqueuse

des dendrites de cellules inégalement réparties suivant les organes et les régions. On pourrait en rapprocher les observations de Mourre (1904), qui a décrit chez deux Cobayes femelles épuisés par la lactation un aspect confus, peu différencié de la substance chromatophile, chez un Cobaye très maigre un aspect poussiéreux des corps de Nissl, chez un Cobaye mal nourri, ayant en dix-sept jours diminué de 261 grammes, un aspect un peu diffus de la même substance.

La ligature d'artères, et principalement celle de l'aorte primitive ou de l'aorte abdominale, a été employée par divers auteurs pour étudier l'influence de l'arrêt circulatoire sur les cellules nerveuses. Marinesco (1896) chez de jeunes Chats a observé, après ligature de l'aorte abdominale, une chromatolyse généralement périphérique. Ballet et Dutil (1897) signalèrent également une chromatolyse comparable à celle produite par section des nerfs périphériques. Righetti (1898) a observé, dans ces conditions, une diminution de taille et des modifications de colorabilité sans toutefois qu'il y ait véritable chromatolyse. Marinesco (1904), par la méthode de Cajal, a constaté, quatre heures et demie après la ligature, des altérations de presque toutes les cellules consistant en dilatation du réseau neurofibrillaire dont les éléments sont granuleux, et en formation de vacuoles; chez un Lapin mort quatorze heures après ligature de l'aorte abdominale, il a vu l'homogénéisation des noyaux, la rupture et la fragmentation des prolongements, la vacuolisation cytoplasmique; Marinesco en conclut que les neurofibrilles sont encore plus sensibles que la substance chromatophile puisqu'elles ont disparu dans des cellules encore chromatophiles. Gentès et Bellot (1904), sacrifiant des Chiens vingt et une heures après ligature de la carotide primitive, ont constaté dans les cellules de l'écorce cérébrale une altération commençant dans la zone périnucléaire et s'étendant à tout le cytoplasma puis aux prolongements, altération consistant en épaissement, fragmentation, disparition des neurofibrilles, puis homogénéisation du noyau. Amato (1904) a observé chez le Lapin que les lésions apparaissent une heure après la ligature et se suivent ainsi : chromatolyse périphérique, colorabilité de la substance achromatique, vacuolisation, homo-

généisation et atrophie du noyau, état mûriforme, parfois vacuolisé du nucléole; si la compression ne dure qu'une demi-heure, les cellules nerveuses peuvent se séparer et l'on observe, à partir de la huitième heure, le retour à l'état normal qui débute par la périphérie. **Cerletti et Sambalino** (1905) ont étudié par la méthode de **Donaggio** l'état des cellules nerveuses 30 à 40 heures après occlusion de l'aorte abdominale, et ont vu quelques altérations du réseau neurofibrillaire : raréfaction, épaississement, varicosités des fibrilles. **Dustin** (1906), chez de jeunes Chats, a observé l'ectopie nucléaire, une chromatolyse périnucléaire ou un état apycnomorphe avec pulvérisation des corps de **Nissl**; chez de jeunes Lapins morts trois à cinq heures après la ligature, il n'y a pas d'altérations fibrillaires; chez de jeunes Chats ayant vécu plus longtemps, les fibrilles s'hypertrophient puis deviennent granuleuses, surtout dans le corps cellulaire; ces altérations sont inégales dans les diverses cellules.

L'arrêt de la circulation dans un territoire nerveux peut être obtenu par embolie. **A. Monti** (1895) a injecté des substances pulvérulentes dans la carotide interne de Chiens et de Lapins; les cellules nerveuses des foyers emboliques ont des dendrites variqueux; la varicosité apparaît cinq heures après l'injection et commence par les ramifications les plus fines des dendrites; ce n'est que quarante-huit heures après que le corps cellulaire et le cylindraxe sont altérés. **Monti** voit dans ces faits un argument pour la théorie de **Golgi** sur le rôle nutritif des dendrites. **Lamy** (1897) a étudié les altérations de la moelle par le même procédé; les cellules nerveuses sont rapidement atteintes : les unes sont pâles, boursoufflées, à contour peu net, d'autres sont ratacinées; toutes sont atteintes de nécrobiose et séparées de leurs prolongements.

Ces expériences sur la circulation n'ont pu être poursuivies chez les Invertébrés qui n'ont pas de système circulatoire clos.

J'ai examiné l'écorce cérébrale du lobe frontal d'un Chien ¹

1. L'observation de ce Chien, comme de tous ceux dont il sera question plus loin, fait partie d'une série de recherches entreprises en collaboration avec **H. Piéron**, dont nous avons déjà publié quelques résultats et dont l'exposé d'ensemble paraîtra prochainement.

mâle de 11 kilogr., qui fut soumis à l'inanition complète depuis le 14 octobre 1907 au matin jusqu'à sa mort survenue le 10 novembre suivant dans la soirée. L'écorce de ce Chien, mort après 27 jours d'inanition, fut examinée par trois méthodes différentes : méthode ordinaire au glychémalum-éosine, méthode de Nissl modifiée par Lenhossék, méthode de Bielschowsky. Les altérations cellulaires étaient grandes; le noyau parfois diminué et très souvent excentrique, le nucléole excentrique, les vacuoles cytoplasmiques très fréquentes et souvent énormes, les dendrites variqueux (varicosités dues à la présence de vacuoles), la chromatolyse très fréquente, parfois totale, souvent périnucléaire¹.

Chez des *Helix pomatia* sortant du sommeil hibernant et par conséquent n'ayant pas mangé depuis plusieurs mois, les cellules nerveuses ont par contre un aspect normal; mais dans ce cas l'inanition s'accompagne de léthargie et les conditions expérimentales ne sont pas comparables. Nous en reparlerons plus loin.

En résumé, de toutes ces observations se dégage cette conclusion : l'examen histologique des cellules nerveuses ne nous permet pas de constater leurs échanges nutritifs normaux. Nous ne voyons se produire de modifications que dans des états de dénutrition profonde : inanition prolongée, anémie grave, arrêt persistant de la circulation. Tous ces troubles ne sont pas simplement des états de dénutrition, mais s'accompagnent de beaucoup d'autres réactions mal connues, si bien que les changements que nous observons alors dans les cellules nerveuses ne sont pas dus uniquement — ni peut-être ni même principalement — au manque de nourriture. Quel que soit le procédé employé pour produire le trouble cellulaire, les lésions sont toujours inégalement réparties dans les divers centres et dans les diverses cellules de chaque centre, sans que nous connaissions les causes de cette inégalité. Les changements cellulaires observés sont seulement ceux que des méthodes histologiques précises permet-

1. J'ai déjà dit pourquoi je ne parle pas ici des modifications du réseau neuro-fibrillaire; ce sont justement ces recherches d'histo-physiologie qui m'ont montré l'incertitude des méthodes d'imprégnation à l'argent pour l'étude des variations des fibrilles.

tent de connaître; ils sont d'autant plus certains que les méthodes sont plus sûres. Ils consistent surtout en chromatolyse périnucléaire ou totale, en vacuolisation du cytoplasma et des dendrites (d'où probablement leur aspect moniliforme), parfois en déplacement du noyau et du nucléole. Les lésions plus graves sont l'homogénéisation du noyau et la destruction de la cellule. Les lésions des neurofibrilles, observées fréquemment par la méthode de Cajal, rarement par celles de Donaggio, semblent par cela même difficiles à préciser. Toutes les structures de la cellule, substance chromatophile, neurofibrilles, qu'on a étudiées méthodiquement, subissent des modifications; on ne saurait donc parler de substances spécialement nutritives ou résiduelles.

II

FONCTIONNEMENT.

Nous avons déjà dit qu'il est impossible de dissocier, aussi bien morphologiquement que fonctionnellement, histologiquement que physiologiquement, les phénomènes de nutrition de ceux de fonctionnement de la cellule nerveuse. Ne pouvant constater par nos méthodes histologiques actuelles les échanges nutritifs normaux de cette cellule, nous pouvons chercher à connaître ses variations à divers stades d'activité. Les procédés que nous emploierons ne produiront pas d'ailleurs que des variations fonctionnelles, mais bien aussi des changements trophiques, et même tel facteur, comme l'oxygène ou la température, aurait pu tout aussi bien être étudié dans le chapitre I que dans celui-ci. Les structures cytoplasmiques dont nous observerons la variation seront les mêmes que dans les expériences précédentes : substance chromatophile, neurofibrilles, etc. Ce fait suffit pour prouver encore une fois que nous ne pouvons pas distinguer dans la cellule nerveuse de substances spécialement nutritives ou fonctionnelles.

On a attribué à différentes substances de la cellule un rôle spécial dans le fonctionnement : pour certains auteurs, la substance chromatophile serait productrice de l'influx nerveux; pour d'autres, la fonction conductrice serait réservée soit à

l'hyaloplasma, soit aux neurofibrilles. Y a-t-il réellement une substance productrice et une autre conductrice de l'excitation? Nous examinerons cette question après avoir relaté les expériences.

Peut-on, par l'examen microscopique, se rendre compte du mode de fonctionnement des centres nerveux? Des hypothèses nombreuses ont déjà été faites à ce sujet.

Rabl-Ruckhard (1890), Lépine (1894), puis Mathias Duval (1895) et ses élèves [Pupin (1896), Deyber (1898), Pelloquin (1898)] émirent une théorie amœboïde du système nerveux : les ramifications de la cellule nerveuse pourraient s'allonger ou se rétracter et ainsi permettre ou empêcher le passage de l'influx nerveux ; les excitants, café, thé, etc., produiraient l'extension des ramifications ; l'acide carbonique, les narcotiques, la rétraction. Mathias Duval, Manouélian, Soukhanoff admirent même l'hypothèse de *nervi nervorum* chargés de régler la réception des excitations par les terminaisons du neurone.

Cette théorie mécaniste avait le défaut de ne rien expliquer, car elle ne donnait pas la raison des mouvements amœboïdes des prolongements. Elle fut combattue par Lenhossék (1895), qui nia la possibilité de mouvements amœboïdes ; par Kölliker (1895), qui les nia également, les prolongements ne montrant aucun déplacement et les phénomènes psychiques dépendant de toute la cellule et non seulement de ses extrémités ; par Cajal (1895), etc.

En même temps que cette théorie amœboïde, d'autres hypothèses mécanistes apparurent. Tanzi (1893) admit une hypertrophie fonctionnelle des cellules nerveuses par influence de l'exercice prolongé ; Lugaro (1895) supposa également que l'activité de la cellule produit sa turgescence et, rendant plus intime son contact avec les prolongements des cellules voisines, facilite son fonctionnement. Demoor (1896) admit que les cellules nerveuses sont plastiques, peuvent changer de forme et de volume, et il expliqua ainsi leur fonctionnement, le sommeil, l'hibernation, etc. Cette théorie de la plasticité fut admise par Berkley, Stefanowska, Querton, Kleefeld, etc.

Toutes ces théories, amœboïsme, turgescence, plasticité, ont le défaut de ne pas s'appuyer sur des faits, car on n'a jamais observé de modifications ni de déplacements des terminaisons nerveuses, et les variations de volume du corps cellulaire ne peuvent servir à les étayer. Elles ont un autre défaut plus grave, c'est qu'elles négligent totalement le rôle du corps cellulaire et ses variations si complexes. Enfin, elles n'expliquent rien, car elles ne donnent pas la cause des déplacements des prolongements : ceux-ci, s'ils étaient vrais, ne pourraient être que l'effet d'une action du corps cellulaire, même en admettant cette complication inutile, les *nervi nervorum*.

Les théories physiques du fonctionnement des cellules nerveuses sont forcément peu nombreuses en histologie. En effet, elles ne peuvent guère naître d'observations microscopiques. Cependant, la comparaison du système nerveux avec le télégraphe électrique a été souvent répétée : les fibres ou les fibrilles seraient les fils de conduction, les cellules, alimentées par leurs échanges chimiques, seraient les bureaux récepteurs ou transmetteurs alimentés par les échanges chimiques des piles. La comparaison est séduisante, mais elle ne peut se transformer en identification. Certes, les fils télégraphiques s'usent peu et les bureaux beaucoup, de même que les nerfs ont de faibles besoins d'oxygène et de sang, tandis que les cellules en sont avides, mais l'usure, la réparation, l'activité ne sont pas les mêmes et ne se produisent pas d'une manière comparable. L'image est jolie, mais ce n'est qu'une image.

Récemment, **Dustin** (1906) a émis, à propos des neurofibrilles, une hypothèse, déjà faite par **Althaus** (1898) à propos des fibres nerveuses : les neurofibrilles étant conductrices et l'influx nerveux étant comparable à l'électricité, on peut leur appliquer la loi d'**Ohm** que l'intensité du courant est proportionnelle à la force électromotrice et inversement proportionnelle à la résistance du circuit; quand l'activité de la cellule s'affaiblit, l'énergie libérable diminuant, les neurofibrilles grossissent, la résistance devient plus faible, ce qui assure une certaine constance à l'influx nerveux. Dans certains cas même,

la cellule peut agir comme un rhéotome et, par fragmentation des neurofibrilles, interrompre le circuit.

J'ai déjà combattu (1907) cette hypothèse de **Dustin**, à qui l'on peut opposer que : 1° il n'est pas prouvé que les fibrilles soient seules conductrices; 2° l'influx nerveux n'est pas un courant électrique et l'on ne saurait lui appliquer les lois de l'électricité; 3° il est contraire à ce que nous savons de la biologie cellulaire qu'une cellule fonctionne constamment, sans stades de repos; bien au contraire, nous voyons, dans les cellules les plus diverses, alterner les phases d'activité et de repos, et l'on ne conçoit pas alors les variations de résistance de la cellule nerveuse; 4° enfin, les faits observés jusqu'à présent ne nous permettent pas d'affirmer qu'il y a des variations physiologiques des neurofibrilles.

On pourrait encore reprocher à l'hypothèse de **Dustin**, aussi bien qu'à celles mécanistes d'ailleurs, de ne pas tenir compte du chimisme cellulaire et, par conséquent, d'être forcément incomplètes et inexactes.

On a fait également des hypothèses chimiques sur le fonctionnement des cellules nerveuses. J'ai montré (1907) qu'il faut surtout tenir compte des modifications du corps cellulaire. Le rapprochement des faits suivants pourrait fournir déjà une indication : 1° le volume cellulaire augmente pendant l'activité, diminue pendant la fatigue; 2° la substance chromatophile disparaît pendant l'activité; 3° les alcalis gonflent les cellules, les acides les rétractent; 4° la substance chromatophile semble soluble dans les alcalis dilués; 5° les neurofibrilles gonflent après action d'un bain alcalin, s'amincissent après action d'un acide. Tous ces faits amèneraient à penser que l'activité de la cellule nerveuse est corrélative d'une alcalinisation du milieu cytoplasmique, la fatigue étant en rapport avec l'acidité du même milieu.

Malheureusement, cette hypothèse ne repose pas non plus sur des faits tous sûrement établis, elle néglige le rôle des excitations nerveuses, des substances cellulaires inconnues ou mal étudiées, et, de plus, elle ne saurait à elle seule rendre compte de la complexité des phénomènes nerveux.

Prenant a comparé la cellule nerveuse à une cellule glandulaire et admis que, grâce à l'énergie de son ergastoplasma, elle sécrète l'influx nerveux. On a même admis que l'influx nerveux n'est autre qu'une action diastasique se produisant le long des prolongements cellulaires. **Dustin** dit que la transformation d'énergie qui se produit dans la cellule nerveuse est fonction de trois facteurs : la substance oxydable, le gaz oxydant, la température de la réaction.

La cellule nerveuse peut être comparée à une cellule glandulaire, mais l'influx nerveux n'est pas le produit de sécrétion visible. Le fonctionnement d'une glande s'accompagne de variations de température et vraisemblablement aussi d'autres facteurs physiques. L'influx nerveux n'est-il pas le facteur physique inconnu variant avec le fonctionnement, le produit de sécrétion matériel restant dans le corps cellulaire. Les cellules des organes lumineux, électriques, semblent fonctionner d'une manière analogue.

Il est possible que certaines de ces hypothèses mécanistes, physiques ou physico-chimiques, renferment une part de vérité ; il est vrai qu'elles peuvent fournir un langage commode pour la description des phénomènes nerveux, mais il ne faut pas oublier qu'elles ne sont que des hypothèses d'hypothèses, des imaginations de l'esprit avide de connaître les lois d'une énergie encore énigmatique. Retournons aux observations.

Le problème histo-physiologique du fonctionnement de la cellule nerveuse se pose ainsi : La nature de l'influx nerveux nous est inconnue, mais les recherches physiologiques nous ont appris que le fonctionnement des centres nerveux est accompagné d'une augmentation de température, d'une variation électrique (**Baglioni**, 1905) d'une consommation d'oxygène, de la production d'acide carbonique, etc. Pouvons-nous, par l'examen microscopique, constater les changements de la cellule nerveuse corrélatifs à chacun de ces facteurs, température, oxygène, etc., ou encore à chacune de ses variations d'activité, repos, travail, fatigue, sommeil, etc.?

Le fonctionnement des centres nerveux produit toujours une élévation de température, puisqu'il y a alors hyperhémie.

Inversement, les variations de température semblent influencer sur l'activité des centres nerveux. Il y a lieu de distinguer à ce sujet leur action sur la cellule de celle sur l'individu. Chez les animaux à température variable, les deux actions sont concomitantes ; chez les animaux à température constante, elles sont différentes. L'augmentation de température semble en rapport avec l'activité cellulaire, dans de certaines limites ; elle peut amener la paralysie calorifique, probablement par augmentation de la dépense énergétique à laquelle la circulation ne suffit plus : et même, vers 40° chez la Grenouille, 47° chez les Mammifères, 50° chez les Oiseaux, elle produit la mort par coagulation de certains albuminoïdes du protoplasma. Sur l'individu tout entier, les variations de température, dans de certaines limites, ont une influence variable sur le fonctionnement, l'abaissement correspondant, chez les animaux à température variable, à un ralentissement d'activité et contribuant même à produire l'hibernation.

On a étudié les modifications de la cellule nerveuse en rapport avec les variations de température. **Lugaro** (1898), soumettant 8 Lapins et un Chien à une rapide hyperthermie, a constaté au-dessus de 40° une dissolution de la substance chromatophile, la partie achromatique et le noyau étant peu modifiés et le fonctionnement encore possible. **Tello** (1903) signala la singulière transformation du réseau neurofibrillaire des Lézards : en hibernation ou à une température basse, leurs neurofibrilles sont rares et épaisses ; après trente heures passées dans l'étuve à 30° ou pendant l'été, celles-ci sont au contraire très abondantes et très fines. Cette observation, confirmée par plusieurs auteurs, a suscité de nombreuses recherches. **Cajal** (1904), plaçant des Sangsues pendant douze heures à 35°, a vu leur réseau neurofibrillaire plus riche et plus fin ; il a constaté les mêmes variations sur de jeunes Lapins placés les uns à 10°, les autres à 30°. **Marinesco** (1905), reprenant ces expériences sur de jeunes Chiens et Chats placés à 10, 20 et 30°, a vu que la chaleur produit une augmentation du volume cellulaire, une fragmentation des corps de Nissl, un amincissement des neurofibrilles ; **Cajal** ayant admis que l'hypertrophie des neurofibrilles est en relation avec le ralentissement fonctionnel, **Marinesco**

(1906) a soutenu qu'elle se montre dans les troubles de nutrition les plus divers, et spécialement les intoxications, et qu'elle peut s'observer alors même que l'animal est placé dans un milieu chaud. **Dustin** (1906) confirma les observations de **Cajal** sur les Lapins jeunes et les Sangsues. **Donaggio** (1906) observa que le froid ne produit pas de modifications du réseau neurofibrillaire chez le Lapin adulte, s'il n'est associé à un autre facteur, tel que l'inanition. **Balli** (1906), par la méthode de **Donaggio**, arriva à la même conclusion et n'obtint de lésions, vacuolisation, destruction partielle du réseau, qu'en associant au froid l'extirpation de l'appareil thyro-parathyroïde. **Scarpini** (1906), par la même méthode également, étudia l'action de l'hyperthermie expérimentale en maintenant des animaux à 45°, et constata un épaississement des mailles, une perte de colorabilité et enfin l'homogénéisation du cytoplasma. **Kowalsky** (1907) ne put, par la méthode de **Cajal**, imprégner les neurofibrilles du Lombric que pendant les périodes de froid et les vit alors épaissies et hypertrophiées. **Boule** (1907), qui a pu par la même méthode imprégner le système nerveux de Lombrics recueillis à Louvain, a cependant reconnu que ceux du Morbihan étudiés par **Kowalsky** ne s'imprègnent pas à la température ordinaire.

En résumé, les observations sur les variations de la cellule nerveuse en rapport avec la température sont incertaines. La cellule diminue de volume par le froid et augmente par la chaleur, ce qui pourrait expliquer partiellement les variations d'aspect de la substance chromatophile et des neurofibrilles; la substance chromatophile a été peu étudiée; les neurofibrilles épaississent par le froid, quand on emploie la méthode de **Cajal**; elles ne varient pas par ce seul facteur, quand on se sert de la méthode de **Donaggio**.

J'ai examiné des *Helix pomatia* à diverses températures. Comme ces observations sont en rapport avec celles d'hibernation, nous en parlerons plus loin.

Le fonctionnement des centres nerveux s'accompagne d'une consommation d'oxygène. Des expériences récentes de **Léonard Hill** (1900) l'ont montré avec évidence : Le bleu de méthylène a la propriété de se décolorer en présence d'un corps réducteur; si

on l'injecte à un Chien ou à un Lapin légèrement anesthésié, le cerveau se colore en bleu, mais si l'on excite une zone psychomotrice de manière à provoquer des mouvements, cette zone se décolore aussitôt; la décoloration cesse si l'anesthésie est plus profonde. Le fonctionnement de la cellule est donc lié à une oxydation. On peut chercher à savoir, sinon les transformations de la cellule nerveuse sous l'influence de l'oxygène normal, tout au moins l'effet sur la cellule de la privation d'oxygène. Chez les Vertébrés, ces expériences sont peu nombreuses, car l'asphyxie est si rapide que l'on ne constate aucune modification. **Dustin** (1906) a asphyxié en vase clos, en trois heures, un Lapin de trois jours; il en dit : « Il y a, à toute évidence, un essai infructueux de la part des cellules à modifier leur réseau; mais ces modifications sont bientôt entravées par l'intoxication et par la mort; un autre Lapin de quatre jours, maintenu quatre heures et demie dans une atmosphère très riche en oxygène, ne présente pas de changements cellulaires ».

On pourrait rapprocher de ces expériences celles que j'ai relatées sur les arrêts de circulation sanguine, mais l'influence du défaut d'oxygène est impossible à y distinguer des autres troubles : composition du milieu sanguin, accumulation des produits de déchet autour de la cellule nerveuse, etc.

Chez les Invertébrés, l'expérience de l'asphyxie est plus facile, parce que la mort est lente. Je l'ai essayée sur *Helix pomatia*. On ne peut songer à asphyxier un *Helix* dans une atmosphère confinée ou irrespirable; en effet, cet animal s'enferme dans sa coquille, sous son épiphragme, dès que le milieu extérieur est défavorable à son existence et il passe alors à l'état de vie ralentie. On peut conserver des Escargots pendant plusieurs mois dans un flacon bouché sans observer chez eux le moindre trouble. J'ai donc privé les Escargots d'oxygène, tout en les obligeant à conserver leur activité, en les plongeant dans un vase plein d'eau. L'eau douce ou l'eau bouillie produisent les mêmes effets. L'animal devient turgescent, il étend fortement son pied hors de sa coquille et bientôt même, il ne peut plus y rentrer qu'à la suite d'une forte excitation amenant une contraction générale des muscles et permettant le rejet de l'eau ayant

envahi son poumon. L'animal s'agite beaucoup, rampe rapidement à la surface du vase. Au bout de quelques heures, les mouvements se ralentissent puis cessent; la sensibilité des tentacules diminue puis disparaît; l'animal n'adhère plus à la paroi et flotte à la surface du liquide. Sa contractilité musculaire diminue puis cesse; l'animal meurt le deuxième ou le troisième jour, un peu plus tôt en été qu'en hiver¹.

Cette expérience d'asphyxie est malheureusement assez complexe. L'absence d'oxygène s'y accompagne entre autres d'une imbibition par l'eau de tous les tissus et les modifications observables dans les cellules nerveuses ne peuvent être rapportées certainement à l'activité en milieu asphyxique. Quoi qu'il en soit de la signification précise des résultats, les voici brièvement relatés : Lorsqu'on incise les téguments distendus d'un animal immergé, on voit sortir une grande quantité de liquide; le collier-nerveux péri-œsophagien apparaît nettement augmenté de volume. Sur les coupes des ganglions, on se rend compte que les cellules nerveuses grossissent rapidement au début de l'immersion, puis plus lentement jusqu'à la mort. Dans le corps cellulaire, les mailles du réseau spongioplasmique deviennent d'abord plus grandes et plus apparentes, elles sont comme distendues par l'hyaloplasma, puis leur aspect devient moins net en même temps qu'elles perdent leur colorabilité; à la périphérie apparaissent des vacuoles incolores puis des filaments et même des cellules névrogliales provenant des cellules névrogliales péricellulaires. La substance chromatophile qui d'abord avait l'aspect de fines granulations très serrées les unes contre les autres montre, après trente-six heures d'immersion, une structure réticulée à points nodaux seuls colorables; en même temps que cet écartement des grains chromatophiles, on observe leur disparition : la chromatolyse débute à la périphérie, la zone périnucléaire est la plus résistante : le troisième jour, la chromatolyse est totale et le cytoplasma finement granuleux, presque homogène. Le noyau devient très volumineux, ses grains chromatiques s'écartent, montrant plus nettement le

1. J'ai considéré avec **Yung** (1889) que les animaux sont morts quand l'excitabilité des muscles du corps et celle du cœur ont disparu.

réseau nucléaire dont ils occupent les points nodaux, puis diminuent de colorabilité. Les nucléoles sont généralement plusieurs dans un même noyau et leur position variable rend difficile l'étude de leurs déplacements, il se peut qu'ils se rapprochent de la surface nucléaire; ils augmentent peu de volume, mais parfois se déforment et prennent un aspect en croissant; beaucoup présentent alors deux zones, l'une centrale acidophile, l'autre périphérique basophile; vers le deuxième jour, leur colorabilité diminue en même temps qu'apparaissent souvent dans leur intérieur des sortes de vacuoles très réfringentes (Pl. XVI, fig. 20, 21, 22). En résumé, l'asphyxie par immersion d'*Helix pomatia* produit dans ses cellules nerveuses d'abord une augmentation considérable de volume dilatant les réseaux et les rendant plus visibles, puis une diminution lente de colorabilité des structures observables, l'apparition de vacuoles et même de filaments et de cellules névrogliques.

Au lieu d'étudier l'influence de la température ou de l'oxygène, sur la structure des cellules nerveuses, on peut chercher à connaître les modifications cellulaires en rapport avec le fonctionnement normal ou provoqué. De nombreux auteurs ont fait des recherches à ce sujet, et de manières très variées. Nous examinerons successivement les modifications dues à l'excitation électrique, à l'activité normale, à la fatigue, à l'insomnie.

La méthode d'excitation électrique d'un nerf provoquant la mise en activité du centre nerveux correspondant a été fréquemment employée. Elle présente cet avantage qu'on peut étudier comparativement le centre excité et le centre symétrique supposé au repos. Par contre, elle n'emploie pas un excitant physiologique et le doute peut persister, malgré l'analogie des modifications cellulaires, sur la valeur physiologique de l'excitation électrique.

Hodge (1888-1892) a excité ainsi un nerf du côté droit se rendant à un ou plusieurs ganglions spinaux, ceux du côté gauche au repos servant de témoins; chez la Grenouille et le Chien, il a observé une diminution de volume marquée, un changement de forme, une augmentation de colorabilité, la perte de l'apparence réticulaire du noyau; la diminution du corps

cellulaire, la perte de colorabilité et la vacuolisation du cytoplasma; ces changements sont semblables à ceux de la fatigue journalière normale; les cellules ganglionnaires du Chat excitées électriquement reprennent lentement leur état normal, le rétablissement n'est pas complet après dix-huit heures, il l'est après vingt-quatre heures de repos. **Vas** (1892), excitant faiblement pendant quinze minutes le sympathique cervical du Lapin, a constaté une augmentation de volume des cellules du ganglion sympathique supérieur, une augmentation et un déplacement du noyau, la localisation de la substance chromatophile à la périphérie. **Lambert** (1893) a obtenu des résultats comparables, sauf en ce qui concerne l'augmentation de volume de la cellule et du noyau qu'il n'a pas observée. **Valenza** (1895) excitant fortement le lobe électrique de la Torpille a vu, près des électrodes, la diminution du noyau et l'hyperchromatose de la zone cytoplasmique périnucléaire; loin des électrodes, le renflement du noyau et l'hyperchromatose périphérique; il nie les variations des volumes cellulaire et nucléaire en rapport avec l'activité et la fatigue. **Lugaro** (1895) a établi des graphiques des variations de volume des cellules du ganglion sympathique cervical, soit après la mort rapide par le chloroforme (état de repos), soit après excitation pendant 5, 15, 30 minutes, 1, 3, 6 heures par un courant électrique faible; le corps cellulaire augmente pendant l'activité, diminue pendant la fatigue, le noyau varie d'une manière analogue, il ne se déforme ni ne se déplace, même après des excitations prolongées: la substance chromatophile devient hyperchromatique pendant l'activité, hypochromatique pendant la fatigue, les nucléoles ne se déplacent pas, mais varient de volume comme le noyau et le cytoplasma, bien que diminuant très lentement par la fatigue. **Levi** (1896) a comparé les cellules d'un ganglion lombaire chez le Lapin, soit après repos produit par section du sciatique, soit après excitation du sciatique par un faible courant électrique; il a observé que l'excitation fait apparaître dans la partie achromatique du cytoplasma des granulations, colorables en rouge par la fuchsine, semblant provenir du noyau, dont le nombre et la taille augmentent jusqu'à l'état de fatigue; **Levi** les considère comme des

produits du métabolisme très actif de la cellule nerveuse. **Eve** (1896), après excitation électrique du ganglion cervical supérieur du Lapin et de la moelle strychninisée de la Grenouille, a constaté que le repos et l'activité produisent peu de modifications cellulaires; il attribue celles qu'on a décrites aux réactifs histologiques. **Demoor** (1896) a excité électriquement pendant cinq minutes le centre psycho-moteur de Chiens morphinisés et trépanés et a vu, par la méthode de **Golgi**, que toutes les cellules corticales sont contractées et leurs prolongements moniliformes; il y trouve une preuve pour sa théorie de la plasticité que nous avons exposée. **Pugnat** (1897-1901) a étudié les ganglions spinaux de jeunes Chats après excitations électriques d'intensité et de durée variées; il admet que l'activité produit l'augmentation du volume cellulaire, de la substance chromatophile, du volume nucléaire et le déplacement du noyau vers la périphérie; la fatigue produit la diminution du volume cellulaire, de la substance chromatophile, la formation de substance chromatophile diffuse, de granulations fuchsinophiles, la chromatolyse périnucléaire et la diminution du volume nucléaire; ces modifications sont plus grandes que celles produites par l'activité et la fatigue normales dont l'action est moins intense et moins continue. **Pick** (1898), excitant pendant une demi-heure à une heure le centre cortical moteur, a reconnu dans la moelle du côté excité une diminution de la substance chromatophile qui devient pulvérulente et disparaît même dans la zone périnucléaire. **Luxemburg** (1898) a repris les expériences de **Pick** et a confirmé ses résultats, sauf que la chromatolyse serait périphérique. **Odier** (1898) a observé qu'une excitation prolongée produit la rétraction de la cellule, puis du noyau et enfin du nucléole, dans les cellules de la moelle; la chromatine serait réduite en raison de l'activité cellulaire. **Ceni** et de **Pastrovitch** (1901) ont fait agir un stimulus électrique croissant sur des Lapins et des Chiens, et en ont conclu que le Chien est plus résistant que le Lapin, et que les effets sont différents selon qu'on fait une application unique d'un courant de grande intensité ou des applications successives de courants d'intensité croissante; dans le premier cas, le corps cellulaire et les prolongements sont lésés, mécaniquement, semble-t-il; dans

le second cas, les cellules sont intactes ou très peu modifiées et il paraît donc que la cellule nerveuse peut s'adapter à l'hyperactivité fonctionnelle produite par un courant induit¹. **Dustin** (1906) n'a observé aucun changement dans les neurofibrilles d'une *Sangsue* électrisée pendant 24 heures. **Smalwood et Rogers** (1908) ont forcé des *Limax* à se déplacer en leur appliquant un courant d'induction à la partie postérieure pendant 30 à 45 minutes, jusqu'à ce qu'elles ne se meuvent plus; ils ont vu dans leurs cellules nerveuses des vacuoles très nombreuses; ils ont observé sous le microscope des cellules nerveuses de *Limax* dont ils excitaient les prolongements, et ils ont vu le corps cellulaire grossir, les corps (chromatophiles) des vacuoles disparaître puis reparaitre sous une forme différente une heure ou deux après arrêt du courant.

Je n'ai pas été aussi heureux que **Smalwood et Rogers**; chez *Helix*, le simple contact des électrodes fait rétracter l'animal dans sa coquille; les autres Invertébrés que j'ai étudiés, *Limax*, *Lombric*, *Sangsue*, ne se sont pas montrés plus favorables: dès que le passage du courant est établi, leur peau sécrète un mucus abondant qui fait dériver le courant, lequel n'agit plus sur l'animal. Quant à l'observation directe des cellules nerveuses, faite par **Smalwood et Rogers**, elle me paraît très difficile à réaliser.

Si nous ne connaissons rien des effets de l'excitation électrique sur les cellules nerveuses des Invertébrés, nous possédons donc un assez grand nombre de renseignements sur celles des Vertébrés. Certes, toutes les expériences effectuées ne sont pas exemptes de critiques: l'anesthésie, la trépanation que nécessitent certaines d'entre elles, la section du nerf employée pour obtenir le repos ne sont peut-être pas des moyens excellents, mais de l'ensemble des expériences effectuées se dégage un certain nombre de faits qu'on ne peut tous attribuer à des erreurs d'observation ou de technique, et je crois, contrairement à **Nissl** et à **Van Gehuchten**, qu'on ne peut dénier toute valeur

1. **Corrado** (1889), **Bordier et Piéry** (1902), **Modena et Fua** (1907) ont étudié l'état des cellules nerveuses après mort par électrocution. Nous n'avons pas à nous occuper ici de cette question.

aux résultats les plus généralement obtenus : augmentation des volumes cellulaire et nucléaire pendant l'activité, diminution pendant la fatigue; disparition de la substance chromatophile : vacuolisation¹. D'ailleurs ces mêmes modifications se retrouvent dans les cellules après activité ou fatigue normales.

Les observations des modifications cellulaires corrélatives à l'activité et à la fatigue normales sont assez nombreuses. Elles échappent complètement aux objections qu'on pouvait adresser aux expériences précédentes que l'excitant employé n'est pas physiologique. Par contre, elles ne permettent plus de comparaison avec les cellules homologues et symétriques et présentent ainsi une cause d'incertitude : l'ignorance de l'état initial.

Hodge (1888-1892) a étudié les cellules nerveuses de Moineaux, d'Hirondelles, de Pigeons tués soit au début, soit à la fin de la journée, et a observé que la fatigue physiologique produit les mêmes effets que l'excitation électrique prolongée. Magini (1890-1894) a remarqué que les cellules nerveuses du lobe électrique de Torpilles vivisectionnées, ayant par conséquent produit un grand nombre de décharges, présentent un nucléole excentrique toujours dirigé vers le prolongement, tandis que celles des Torpilles mortes tranquillement hors de l'eau, et des jeunes ne donnant pas encore de décharges, ont un nucléole situé d'une manière très variable; Magini en déduit cette hypothèse que la cellule nerveuse serait un transformateur d'énergie qui, recevant une onde éthérée des fibres sensibles, la transforme en mouvement mécanique du nucléole, lequel se change à son tour en onde éthérée de la fibre motrice. Valenza (1895) a controuvé les observations de Magini. Mann (1894), pour connaître la valeur des changements cellulaires dus à l'excitation électrique, a examiné comparativement deux Chiens dont l'un était reposé et l'autre avait travaillé dix heures; dans l'écorce cérébrale du Chien actif, les cellules sont pâles ou incolores par la méthode de Nissl, leurs noyaux sont gonflés; Mann conclut de cette expérience, et d'une autre sur la rétine, que la substance chromatophile s'accumule pendant le repos, disparaît

1. Il est curieux de remarquer que les méthodes neurofibrillaires n'ont guère été employées pour ces recherches.

pendant le fonctionnement; l'activité s'accompagne d'un grossissement des cellules, noyaux et nucléoles, la fatigue d'un déchiement du noyau et probablement aussi du corps cellulaire, et de la formation de substance chromatique diffuse dans le noyau. **Nissl** (1896) a repris les expériences de **Mann** et pense que les modifications observées par lui et par **Hodge** après la fatigue sont dues à des productions artificielles. **Van Gehuchten** (1897), **Pugnat** (1898) ont publié une revue de cette question et admis que l'activité amène une augmentation de volume, la fatigue une diminution, toutes deux une diminution de la substance chromatophile pouvant aller jusqu'à sa disparition.

Je n'ai pas connaissance d'autres travaux plus récents sur cette intéressante question des variations cellulaires sous l'influence de l'excitant physiologique, et je ne crois pas qu'aucune recherche ait été faite avec les méthodes neurofibrillaires.

Divers auteurs ont étudié l'influence sur la cellule nerveuse de l'excitant physiologique, en employant un procédé qui permet la comparaison de l'état de repos avec l'état d'activité; ils ont bandé un œil à un animal et ont recherché les différences entre la rétine à l'obscurité et la rétine à la lumière. **Mann** (1894), **Demoor** (1896), **Pergens** (1896), **Carlson** (1903), **Chiarini** (1904-1906), etc. ont entrepris ces recherches; presque tous sont arrivés aux mêmes conclusions : la fatigue des cellules rétinienne s'accompagne de diminution de volume et de disparition de la substance chromatophile.

Les modifications des cellules nerveuses en rapport avec leur fonctionnement normal plus ou moins prolongé sont donc assez bien connues. On a étudié également leurs changements consécutifs à une fatigue provoquée, prolongée, et exagérée même jusqu'à la mort.

Guerrini (1899) employa le dispositif suivant : il plaça des Chiens dans une roue dont le mouvement les oblige à se mouvoir constamment; après 35 à 98 kilomètres, les cellules de l'écorce cérébrale montraient une augmentation de l'espace lymphatique péricellulaire, des leucocytes à leur surface, une diminution de volume, des contours irréguliers, de la chromatolyse et de la vacuolisation; leurs noyaux hypertrophiés, d'aspect vésicu-

laire, excentriques, irréguliers, étaient peu colorables; les nucléoles hyperchromatiques étaient vacuolisés ou atrophiés; les cellules de la moelle présentaient des altérations semblables, qui étaient d'autant plus grandes que l'animal était plus fatigué. **Pugnat** (1900-1901), employant la même méthode, confirma ces résultats. **Geeraerd** (1901) a obtenu les mêmes modifications, sauf la diminution du volume cellulaire, et a suivi, pendant le repos consécutif, le retour à l'état normal qui est assez rapide. Récemment, **Dustin** (1906) a appliqué la méthode de **Cajal** à des recherches semblables; des Cobayes placés dans un cylindre tournant et épuisés ou morts de fatigue ont montré un épaississement des neurofibrilles dans les cellules de l'écorce pariétale; les grandes pyramidales étaient surtout atteintes ¹.

Ces recherches intéressantes nous montrent plutôt l'influence de la fatigue musculaire sur les cellules nerveuses que la fatigue de celles-ci. La fatigue musculaire s'accompagne de modifications de composition du sang qui peuvent avoir une grande part dans les changements constatés dans les cellules nerveuses. A vrai dire, on ne peut produire la fatigue des centres nerveux seuls, mais on peut diminuer l'influence de la fatigue musculaire en étudiant les effets de l'insomnie sans travail forcé.

Marie de Manacéine (1894) a examiné les centres nerveux de jeunes Chiens mourant après 92 à 143 heures d'insomnie et a signalé des altérations graves; **Daddi** (1897) a observé trois Chiens morts d'insomnie, l'un après 17 jours, les deux autres après 8 et 13 jours; le premier, qui fut à jeun pendant toute l'expérience, résista aussi bien que les autres, mais ses cellules nerveuses étaient plus altérées; tous présentèrent des lésions inégalement réparties (la moelle et le bulbe normaux) consistant en chromatolyse plus ou moins complète, vacuolisation, varicosités dendritiques, ectopie et homogénéisation du noyau, disparition de la cellule; ces modifications, non spécifiques, semblent dues plus au surmenage qu'à la dénutrition; elles confirment l'opinion de **Pflüger** que le besoin de sommeil dépend des modifications cellu-

1. On pourrait rapprocher de ces expériences les très nombreuses recherches faites sur les modifications des cellules nerveuses dans la rage, le tétanos et aussi après injection de poisons convulsivants, strychnine, etc.

lares produites pendant la veille, mais Daddi ne pense pas qu'on puisse connaître actuellement la légère lésion initiale qui provoque le sommeil. En collaboration avec H. Piéron, j'ai également étudié les modifications des cellules nerveuses en rapport avec l'insomnie plus ou moins prolongée.

Dans une première note (1907), nous avons examiné ¹ le lobe frontal du cerveau de deux Chiens, l'un de 13 kg. 2, l'autre de 21 kg., insomniques pendant six jours. Ces deux animaux, nourris pendant toute l'expérience, étaient promenés la nuit, attachés le jour assez court pour qu'ils ne puissent se coucher et tenus en éveil par des excitations fréquentes de plusieurs personnes. Le sixième jour, ils étaient très abattus et manifestaient un besoin de sommeil intense. Le premier, sacrifié, montra une légère diminution du volume des cellules des lobes frontaux et de leurs noyaux, des nucléoles excentriques et vacuolisés, des vacuoles dendritiques, une chromatolyse périnucléaire. Le second échappa à son gardien la dernière nuit et fut retrouvé 2 h. 45 m. après, profondément endormi; il fut sacrifié 6 h. 45 après son réveil et présenta des altérations moindres que le précédent. Nous en conclûmes qu'il semble y avoir un rapport entre les degrés du besoin impératif de sommeil et les modifications des cellules de l'écorce cérébrale.

Dans une deuxième note (1907), nous avons examiné deux Chiens jumeaux; l'un fut sacrifié après six jours d'insomnie et montra dans les lobes frontaux du cerveau les modifications suivantes : volume cellulaire diminué; noyaux ratatinés, souvent excentriques; varicosités dendritiques; vacuoles cytoplasmiques; nucléole très souvent excentrique; parfois deux nucléoles égaux ou inégaux; chromatolyse périnucléaire ou totale; ces modifications se rencontrent par zones, il y a des groupes de cellules en forte chromatolyse ou en achromatose, et d'autres sensiblement moins altérés. Le deuxième Chien, après six jours d'insomnie, fut laissé au repos et au sommeil et sacrifié quatre jours après; les cellules nerveuses de son lobe frontal ne présentaient aucun des changements observés chez le premier. Nous en conclûmes que

1. On trouvera tous les détails de ces expériences dans nos notes et dans notre travail d'ensemble qui paraîtra bientôt.

les modifications cependant très profondes des cellules nerveuses, pendant l'insomnie, ne sont pas définitives et disparaissent après le repos, quand le besoin de sommeil ne se manifeste plus.

Dans une troisième note (1908), nous avons fait l'examen histologique des diverses régions du système nerveux central d'un Chien de 21 kg. ayant subi dix jours d'insomnie. Les ganglions spinaux, la moelle, le bulbe étaient normaux, le cervelet présentait quelques cellules en légère chromatolyse; le cerveau avait des modifications variables dans ses différents lobes et surtout marquées dans la région frontale où l'on trouvait la diminution du volume cellulaire, le noyau et le nucléole excentriques, l'achromatose, la vacuolisation du cytoplasma; ces altérations étaient éparses et surtout fréquentes dans les grandes pyramidales.

Bien entendu, je n'ai pu reproduire toutes ces expériences d'activité prolongée, de fatigue, d'insomnie sur *Helix pomatia* et les autres Gastéropodes que j'ai étudiés.

En résumé, de toutes ces recherches sur les signes histologiques de l'activité et de la fatigue des centres nerveux chez les Vertébrés, il semble ressortir nettement que les modifications sont les mêmes, que l'on étudie l'excitation électrique prolongée, l'activité physiologique prolongée, la fatigue ou l'insomnie. Ces modifications sont inégales dans les divers organes et pour un même organe, dans ses diverses cellules; elles ne semblent jamais généralisées à toutes les cellules ni à toutes les régions. Elles consistent surtout en variations des volumes cellulaire et nucléaire (augmentation au début puis diminution) et en chromatolyse; ce sont d'ailleurs les seules variations que les méthodes histologiques employées permettaient d'observer. Il est intéressant de faire remarquer que ces changements sont très voisins de ceux observés pendant l'inanition, l'anémie, l'arrêt de la circulation; ils ne sont donc pas spécifiques.

Au lieu d'étudier les signes histologiques du fonctionnement des centres nerveux, on peut chercher à connaître l'aspect des cellules nerveuses pendant leur repos, en les examinant soit pendant le sommeil normal, soit pendant le sommeil provoqué

par les anesthésiques. A cette question se rattache celle du sommeil hibernale¹.

Nous avons vu qu'on a émis des théories histologiques du sommeil, et qu'on a admis qu'il est provoqué par la rétraction des terminaisons amœboïdes des prolongements nerveux ou par la contraction de toute la cellule. Cette rupture des communications nerveuses aurait pour cause l'accumulation dans le sang d'acide carbonique ou d'autres substances narcotiques : acide lactique, leucomaines, etc. Je n'insiste pas sur ces hypothèses simplistes.

En vérité, le sommeil est un état physiologique mal connu, difficile à expérimenter et lié à des changements psychologiques dont l'examen chez l'Homme n'a pas contribué à éclaircir la question.

Le biologiste n'a pas à s'occuper de savoir si le sommeil est « le temps de repos de la conscience » (Manacéine), ou « un état de désagrégation suspolygonale » (Grasset), ou « une réaction de désintérêt » (Claparède). Ceci est du domaine de la psychologie et n'est d'aucune utilité directe pour l'expérience physiologique.

L'expérience physiologique nous apprend que le sommeil normal s'accompagne généralement d'un ralentissement cardiaque et respiratoire, de repos musculaire, de ralentissement de l'activité nerveuse, de l'absence d'excitation et de la diminution d'excitabilité des nerfs périphériques, etc.

Y a-t-il des modifications histologiques des centres nerveux en rapport avec le sommeil?

Des psychologues ont donné diverses raisons du sommeil : habitude, instinct, association d'idées, réaction de désintérêt, etc. Certains physiologistes ont cru trouver sa cause dans l'accumulation dans le sang ou dans les centres nerveux de substances toxiques variées. Y a-t-il une cause histologique du sommeil?

1. Beaucoup d'auteurs ont cru provoquer le repos des cellules nerveuses en sectionnant leur cylindraxe. Les recherches récentes, qui seront relatées plus loin, ont montré que, bien au contraire, la section du prolongement n'amène pas le repos mais produit une activité très complexe de la cellule dont les manifestations sont les phénomènes de dégénérescence et de régénérescence. On ne peut donc employer la section des nerfs pour observer les cellules à l'état de repos, et les variations qui ont été décrites comme conséquence de la section se rapportent à la dégénérescence et à la régénérescence.

La question du sommeil se réduit donc pour l'histologiste à savoir si les cellules nerveuses ont un aspect particulier pendant le sommeil et si la différence entre cet aspect et celui de l'état de veille peut faire supposer une cause morphologique du sommeil.

L'expérience me semble impossible pour résoudre ces deux questions. On comprend que l'on puisse, chez un sujet endormi, noter le rythme respiratoire ou circulatoire, ou même examiner ses réflexes. Mais l'examen histologique nécessite une intervention violente, la mort, et ses résultats en sont faussés.

Stefanowska (1900) a cependant examiné par la méthode de Golgi les cellules nerveuses d'une Souris tuée par section de la tête pendant le sommeil provoqué par une marche d'une heure; Stefanowska a observé un aspect normal, mais son expérience n'a aucune valeur car, à la cause d'erreur du fait de la mort, elle ajoutait celle due à la fatigue.

L'histologiste ne peut répondre aux deux questions que j'ai posées relativement au sommeil et cela suffit pour infirmer la théorie histologique du sommeil.

Puisque l'examen du sommeil normal est impossible, on peut essayer de rechercher les variations des cellules nerveuses en rapport avec l'hibernation.

Querton (1898) a étudié la Marmotte, le Loir, la Chauve-Souris et a observé une rétraction partielle ou totale des cellules nerveuses corticales chez les animaux hibernants. Levi (1898) n'a pas vu de modifications chez des Mammifères hibernants, mais chez *Zamenis viridis*, *Rana esculenta*, *Bufo vulgaris*, il a reconnu pendant l'hiver une diminution de la substance chromatophile qui augmente ensuite graduellement pendant le réveil; de plus, pendant l'hiver, le cytoplasma nerveux renferme des granules graisseux; les mêmes changements se produisent l'été quand on abaisse la température pendant trois mois; Levi conclut que la diminution de la substance chromatophile n'est due ni à l'inanition ni au long repos, mais est l'indice d'une plus faible capacité fonctionnelle. Legge (1899) a reconnu que, chez la Chauve-Souris, l'hibernation s'accompagne d'une diminution de la substance chromatophile des cellules cérébrales; à la fin

de l'hiver ces cellules sont pâles, leur noyau homogène et décoloré, leur cytoplasma ratatiné et vacuolisé. **Baroncini et Beretta** (1900) ont observé chez *Myoxus*, *Vespertilio*, *Vesperugo*, pendant l'hibernation, une chromatolyse variable des cellules des cornes antérieures de la moelle accompagnée de diffusion chromatique du noyau et de surcolorabilité du nucléole qui parfois sort du noyau et de la cellule; le cerveau, le cervelet et surtout le bulbe sont moins altérés. **Tello** (1903) a signalé l'hypertrophie et la coalescence des neurofibrilles dans les cellules nerveuses du Lézard hibernant. **Marinesco** (1905) a observé chez le Hérisson hibernant la chromatolyse des cellules nerveuses sans hypertrophie des neurofibrilles.

L'hibernation produit donc des modifications des cellules nerveuses, mais celles-ci ne peuvent servir à expliquer le mécanisme du sommeil normal. En effet, le sommeil hibernal est très différent du sommeil journalier. Il n'est pas dû aux mêmes causes, il ne s'accompagne pas des mêmes phénomènes physiologiques; et l'on ne saurait attribuer au sommeil journalier les modifications histologiques observées dans l'hibernation.

On a supposé comme causes du sommeil hibernal la température, la sécheresse, l'inanition, l'autonarcose carbonique, etc. Quoiqu'il en soit, il s'accompagne de phénomènes physiologiques : abaissement de température, ralentissement des rythmes respiratoire et circulatoire, diminution des sécrétions, affaiblissement des réflexes, etc., ces derniers phénomènes étant presque supprimés. Il semble également en rapport avec des variations des cellules nerveuses dont les mieux connues sont la diminution de volume et la chromatolyse.

L'Escargot se prête fort bien à l'étude de l'hibernation et j'ai examiné ses cellules nerveuses à toutes les époques de l'année. Mais je ne saurais dire si l'hibernation de l'*Helix* est comparable à celle des Mammifères et des Reptiles. Elles ne semblent pas liées aux mêmes conditions.

L'*Helix* hibernant est rétracté dans sa coquille fermée par une membrane poreuse incrustée de calcaire, l'épiphragme, ou même par plusieurs membranes successives dont l'externe est la plus épaisse. Il s'enferme ainsi dans sa coquille, dans beaucoup

de cas où le milieu environnant devient anormal : asphyxie par l'acide carbonique, froid, inanition, sécheresse, etc. Mais un de ces facteurs semble dominer tous les autres ; les Escargots rentrent dans leur coquille, même en été, dans un vase contenant des feuilles de vigne, leur nourriture préférée, si le flacon est sec. Cette influence de l'humidité sur l'activité de l'Escargot est importante à considérer car elle peut expliquer les quelques différences qu'on observe dans ses cellules nerveuses pendant l'hibernation et l'activité estivale¹.

Les cellules nerveuses d'*Helix pomatia* diffèrent peu d'aspect, qu'on les examine l'hiver ou l'été. Cependant, l'hiver, elles sont plus petites, plus éloignées les unes des autres, ce qui est en faveur de l'hypothèse de la déshydratation. Elles sont aussi plus colorables, ce qui semble dû à la diminution des mailles du réseau spongioplasmique et au rapprochement des granulations chromatophiles. Bochenek signale l'accumulation du pigment pendant l'hiver ; la différence entre les cellules fixées l'été ou l'hiver m'a semblé peu nette ; peut-être en effet y a-t-il un peu plus de granulations lipochromes dans les cellules des animaux tués à la fin de l'hiver.

Le sommeil hibernant ne peut donc être comparé au sommeil journalier et, s'il permet de nous renseigner sur l'état de repos des cellules nerveuses, il nous les montre dans des conditions particulières de vie qui diminuent beaucoup la valeur de ce renseignement.

On peut en dire autant du sommeil anesthésique ; lui non plus ne peut être comparé au sommeil normal, peut-être montre-t-il les cellules nerveuses à l'état de repos, mais, en tout cas, dans une condition anormale, pendant une intoxication.

L'étude des modifications des cellules nerveuses pendant la narcose a souvent été entreprise. Lugaro (1895) s'était déjà servi de la mort par le chloroforme pour observer les cellules nerveuses à l'état de repos. Demoor (1896) rechercha les modifi-

1. Le sommeil hibernant de l'Escargot semble être un phénomène d'anhydrobiose, et la diminution de volume de tous les organes, la diminution de production du mucus, etc. qu'on observe alors paraissent bien confirmer cette interprétation.

cations des cellules de l'écorce cérébrale du Chien sous l'influence de la morphine, de l'hydrate de chloral et du chloroforme; la morphine et le chloroforme à fortes doses produisent l'état moniliforme des dendrites et même du cylindraxe, une diminution du volume cellulaire, le noyau et la substance chromatophile n'étant pas modifiés; l'hydrate de chloral a une action peu énergétique. **Lugaro** (1898) examina l'écorce cérébrale de Chiens soumis à l'action de l'éther, du chloral, du chloroforme, de la morphine; il reconnut l'absence d'altérations graves aussi bien dans les corps cellulaires que dans les prolongements et constata l'absence fréquente d'épines sur les dendrites de Chiens à l'état de veille et leur présence chez des Chiens profondément narcotisés, ou même tués par l'anesthésique. **Soukhanoff** (1898) étudia par la méthode de **Golgi** l'influence de l'éther, du chloroforme, du chloral sur les cellules nerveuses de la Souris; il reconnut, contrairement à **Demoor**, qu'ils n'augmentent pas l'état moniliforme des dendrites. **Havet** (1899) observa l'état moniliforme chez divers Invertébrés, et chez le Cobaye et le Lapin; il le vit s'accroître par action de l'éther, du chloroforme, de la morphine, du chloral, et conclut, contrairement à **Soukhanoff**, qu'il n'est pas dû au temps écoulé entre la mort et l'observation. **Stefanowska** (1900-1901) étudia l'action de l'éther sur les cellules nerveuses des Souris blanches: l'éthérisation unique et modérée produit peu de modifications et celles-ci disparaissent lentement quand on cesse l'anesthésie; l'éthérisation prolongée ou répétée amène la formation de varicosités dendritiques et la disparition des appendices piriformes. **Kleefeld** (1900) admit également la disparition des épines et la formation des varicosités; il expliqua par là le mécanisme de l'anesthésie. **Wright**, (1901) soumettant des Chiens et des Lapins à une anesthésie par le chloroforme ou l'éther, prolongée de trente minutes à neuf heures, observa la chromatolyse, puis l'état moniliforme des dendrites et enfin l'altération du noyau et du nucléole: ces modifications sont plus rapides chez le Lapin que chez le Chien; lentes chez le Chien pendant les six premières heures, elles s'accroissent ensuite rapidement; elles sont transitoires et disparaissent quarante-huit heures après cessation de l'anesthésie. **Cajal** (1904), soumettant

des Lapins et des Chiens nouveau-nés à l'action de l'éther ou du chloroforme, n'observa pas de changements sensibles du réseau neurofibrillaire. **Scarpini** (1903), par la méthode de **Donaggio**, signala peu de modifications du même réseau dans la narcose et même l'empoisonnement par le chlorure d'éthyle. **Dustin** (1906), soumettant de jeunes Lapins à l'action du chloroforme, de l'éther, de la morphine, des Sangsues à celle du chloroforme ou de l'éther, n'observa aucune modification dans leurs cellules nerveuses.

J'ai examiné les centres nerveux de Chiens tués après injection de morphine ou après chloroformisation; je n'ai jamais vu d'altérations de leurs cellules.

L'étude histologique du sommeil anesthésique nous montre donc que les cellules nerveuses ne présentent aucune modification en rapport avec la narcose; seule l'action prolongée d'un anesthésique produit la varicosité des dendrites, la chromatolyse, parfois même l'altération du noyau; ces variations ne sont pas en rapport avec le sommeil, mais bien avec une intoxication prolongée.

L'absence de modifications cellulaires pendant l'anesthésie s'explique peut-être par l'insuffisance de nos méthodes de recherches. En effet, de récentes études de chimie physiologique ont montré que les anesthésiques agissent sur les lipoïdes de la cellule, et les méthodes histologiques employées ne permettent l'étude que de certains protéïdes cellulaires.

Hans Meyer et **Overton** ont admis que l'anesthésie est produite par la dissolution, dans les substances lipoïdes de la cellule, de substances solubles quelconques. Tous les corps solubles dans les graisses et les lipoïdes sont donc des anesthésiques et leur intensité d'action est proportionnelle à un coefficient de partage entre leur solubilité dans les graisses et leur solubilité dans l'eau. Les dosages de chloroforme contenus dans divers tissus, faites par plusieurs auteurs, ont confirmé cette manière de voir. Récemment, **Nieloux** (1908), par des analyses nombreuses et précises, a établi que les diverses parties des centres nerveux fixent d'autant plus de chloroforme au cours d'une anesthésie, qu'elles sont plus riches en substances grasses,

en lipoïdes, et il conclut ainsi : « Il existe une relation évidente entre l'anesthésie et la fixation du chloroforme par les lipoïdes. Nous ne voulons pas dire par là que la présence du chloroforme dans les graisses soit en elle-même la cause de l'anesthésie. Mais il est possible qu'elle suffise à modifier les fonctions des autres constituants de la cellule, en particulier les matières protéiques, et à troubler ainsi le jeu des fonctions vitales. » Ces conclusions semblent également s'appliquer à d'autres anesthésiques : éther, chlorure d'éthyle.

Nous trouvons là peut-être l'explication des résultats négatifs obtenus dans l'examen histologique des centres nerveux d'animaux anesthésiés.

Parvenu à la fin de cette étude histo-physiologique du fonctionnement de la cellule nerveuse, je ne puis que répéter les conclusions du chapitre I. L'examen histologique des cellules nerveuses ne nous permet pas de constater les variations de leur activité normale. L'étude du sommeil nous est impossible; l'étude de l'hibernation ne fournit que peu de renseignements. Nous ne constatons de modifications que dans des états anormaux : froid, asphyxie, fatigue, insomnie, anesthésie prolongée. Tous ces états sont complexes et nous ne pouvons savoir dans chacun d'eux quels sont, parmi les nombreux facteurs variant, ceux qui agissent sur la cellule nerveuse. Quel que soit l'état étudié, nous observons toujours des lésions inégalement distribuées dans les divers organes et dans les diverses cellules, sans que nous connaissions les causes de cette inégalité. Les modifications cellulaires observées sont seulement celles que les méthodes histologiques employées ont permis de connaître. Elles consistent toujours en changements de volume, chromatolyse, vacuolisation, et parfois en déplacement et altération du noyau et du nucléole. Les variations des neurofibrilles sont souvent incertaines. Tous ces changements n'ont rien de spécifique puisque nous les avons déjà décrits dans les troubles de nutrition et que nous les retrouverons dans les états pathologiques. Ils atteignent toutes les structures qui ont été systématiquement étudiées et ne permettent donc pas de distinguer ni des substances fonctionnelles différentes des substances nutritives,

ni des substances énergétiques différentes d'autres conductrices¹.

III

PATHOLOGIE.

Nos méthodes histologiques actuelles permettent-elles de connaître les états pathologiques de la cellule nerveuse? Quelles sont les réactions de la cellule nerveuse aux divers agents pathologiques? Telles sont les deux questions que nous essaierons de résoudre.

La distinction entre les états physiologiques et les états pathologiques est difficile à établir. S'il y a des frontières de la maladie, elles sont fort peu marquées et l'on peut passer insensiblement de l'état physiologique au pathologique. Dustin admet, à propos des cellules nerveuses, que le caractère qui domine toujours l'état pathologique est l'impossibilité de la réparation ou le laps de temps considérable précédant la *restitutio ad integrum*. Le premier caractère est net, mais le deuxième manque de précision.

La durée de la réparation ne semble pas proportionnelle à

1. La distinction entre une substance productrice et une autre conductrice de l'influx nerveux a souvent été faite. L'observation que la substance chromatophile manque dans le cylindraxe où se continuent les neurofibrilles, aussi bien que l'expérience de l'infatigabilité et du très faible métabolisme des nerfs ont pu suggérer cette hypothèse. Mais il ne faut pas oublier que la cellule nerveuse et ses prolongements ne renferment pas que ces deux substances mais aussi de l'hyaloplasma dont le rôle est certainement important, bien que négligé dans beaucoup de théories histo-physiologiques. D'autre part, des expériences récentes ont montré que les nerfs ne sont pas absolument infatigables et qu'ils ne fonctionnent pas, tels des conducteurs télégraphiques, sans dépense d'énergie.

On ne saurait donc établir une distinction absolue entre la cellule et le nerf. Cependant, je ne crois pas qu'on puisse admettre non plus avec les antineuronistes que les nerfs sont formés de chaînes de cellules nerveuses: la faible vascularisation de la substance blanche des centres nerveux des Vertébrés, la grande résistance des nerfs à l'asphyxie, à l'inanition, à la fatigue, me semblent être des arguments très puissants contre cette manière de voir. La vérité paraît être entre les deux théories extrêmes: sans établir une séparation absolue entre la production et la conduction de l'influx, sans distinguer des substances exclusivement énergétiques et d'autres passivement conductrices, on peut penser que la substance chromatophile a surtout un rôle kinétique sans toutefois que le cylindraxe en soit peut-être totalement dépourvu. Quant à la conduction, on ne peut dire si elle est la propriété des neurofibrilles ou si elle appartient également ou exclusivement à d'autres substances.

l'intensité de la lésion cellulaire. Tel état, vraisemblablement pathologique, comme l'insomnie pendant six jours, ne laisse plus de traces dans la cellule après un repos à peine plus long que le sommeil normal; tel autre, comme la fatigue due à l'excitation électrique du nerf, qui ne s'accompagne pas cependant de changements plus graves dans les cellules, ne leur permet de revenir à l'état normal qu'après 24 heures de repos (Hodge). Nous ne savons donc pas distinguer nettement dans les cellules nerveuses les modifications physiologiques des lésions pathologiques. Même il est possible qu'un grand nombre des changements que nous avons décrits précédemment, tels que la chromatolyse, la vacuolisation, et surtout l'altération du noyau et la neuronophagie, soient des réactions pathologiques.

L'histo-pathologie de la cellule nerveuse a été l'objet d'un grand nombre de travaux. On a étudié cette question soit au point de vue clinique, soit au point de vue expérimental.

Au point de vue clinique, on a examiné l'état des cellules nerveuses dans presque toutes les maladies nerveuses et mentales. Je ne ferai pas ici la bibliographie des publications de ce genre; l'énumération en serait fort longue et risquerait de transformer cette étude en traité d'histo-pathologie nerveuse; de plus elle serait difficilement complète à cause du grand nombre et de la variété des recueils dans lesquels ont été publiés ces travaux⁴. Je dirai seulement que de leur ensemble se dégage l'impression que les lésions cellulaires sont fréquemment sans rapport direct avec les troubles cliniques et que la banalité des lésions cellulaires ne correspond nullement à la grande variété des signes cliniques des maladies nerveuses. Il semble que la spécificité des lésions cellulaires n'existe pas. Nissl a déjà dit que nous ne connaissons pas les lésions cellulaires spécifiques des agents morbides, et Golgi que la spécificité n'est liée qu'à l'évolution et à la répartition anatomique des lésions, non à une altération cellulaire considérée isolément.

4. Ces travaux sont de valeur très inégale; trop souvent, ils ne présentent que peu d'intérêt au point de vue de la pathologie cellulaire; soit à cause de l'ignorance de l'état initial et de la cause morbide, soit à cause de l'insuffisance des méthodes employées.

Au point de vue expérimental, on a examiné l'état des cellules nerveuses dans divers empoisonnements et intoxications et pendant l'atrophie consécutive à la section du cylindraxe. Ces études ont l'avantage de permettre parfois la comparaison avec l'état normal antérieur à la lésion, souvent de connaître la cause morbide et toujours même de la faire varier d'intensité. Les renseignements qu'elles fournissent sont précieux au point de vue de la connaissance de la pathologie cellulaire. En effet, on admet généralement aujourd'hui que les états pathologiques sont produits par des variations anormales du milieu intérieur et spécialement par l'action sur les cellules de poisons ou de toxines. L'étude expérimentale de la pathologie cellulaire est donc justifiée et même elle permet des observations plus complètes et plus précises que l'examen histologique des cas cliniques. Il faut rapprocher de ces recherches les observations des modifications cellulaires consécutives à la sénilité. Nous les étudierons à la fin de ce chapitre.

Nous allons donc passer en revue les travaux publiés et décrire nos observations sur les modifications de la cellule nerveuse en rapport avec les variations anormales du milieu intérieur, les intoxications et les empoisonnements, la section des nerfs et la sénilité.

Beaucoup des expériences précédemment relatées, anémie, jeûne, fatigue, insomnie, etc., produisaient des troubles du milieu intérieur, et l'on ne peut dire si les modifications cellulaires observées étaient dues directement à la variation qu'on provoquait, ou indirectement par l'intermédiaire de toxines arrivant aux cellules dans la lymphe qui les baigne.

Helix pomatia ne se prêtant guère qu'à l'expérience de l'asphyxie par immersion, j'ai employé des Opisthobranches : *Philine aperta*, *Bulla hydatis*, *Acera bullata*, pour étudier l'influence sur leurs cellules nerveuses des variations du milieu extérieur.

Laissant ces animaux dans des cristallisoirs dont l'eau de mer n'était pas renouvelée, j'ai constaté qu'un séjour de douze heures ne produisait aucune modification ; un séjour de vingt-quatre heures, de trente-six heures et surtout de deux jours amène

la vacuolisation du cytoplasma, la chromatolyse, l'apparition de fibrilles névrogliques intracellulaires et, surtout chez *Bulla hydatis*, l'ectopie marquée des nucléoles.

Plaçant des *Philine aperta* et des *Acera bullata* dans des cristallisoirs renfermant de l'eau douce, j'ai constaté que leurs mouvements se ralentissent puis cessent et que la mort survient après vingt-quatre heures pour *Philine*, le troisième jour pour *Acera*. L'examen de leurs cellules nerveuses les montre profondément altérées; beaucoup sont détruites, d'autres sont réduites à leur noyau devenu homogène et entouré d'une couronne de cellules névrogliques multipliées (Pl. XVI, fig. 19).

Des *Eolis papillata* conservés huit heures dans l'air humide m'ont également permis d'observer dans leurs cellules nerveuses la chromatolyse, la vacuolisation, la neuronophagie.

Toutes ces expériences sont malheureusement complexes. Nous connaissons bien la variation du milieu extérieur provoquée, mais nous ne savons pas la modification du milieu intérieur qui en résulte. L'eau non renouvelée semble être un milieu asphyxique et toxique; l'eau douce, qui produit une si rapide et si intense destruction des cellules nerveuses, semble de plus diminuer la concentration du milieu intérieur.

En dehors de ces expériences qui ne sont possibles que sur des animaux aquatiques et ne permettent pas de connaître la manière dont agit la variation provoquée, on a étudié les altérations des centres nerveux des Mammifères consécutives à la modification du milieu intérieur par ablation des glandes closes vasculaires. Ces expériences, déjà nombreuses, sont également très complexes et ne permettent pas de connaître la cause immédiate des modifications de la cellule nerveuse. La thyroïdectomie a été employée par Capobianco (1893), Soukhanoff (1898), la thyro-parathyroïdectomie par Balli (1906), la parathyroïdectomie par Vassale et Donaggio (1896), Russell (1904), l'ablation des capsules surrénales par Dovetti (1897), Nageotte et Ettlinger (1898), etc. Les lésions des cellules nerveuses signalées sont différentes suivant les techniques employées, mais semblables à celles déjà décrites au chapitre précédent : chromatolyse, achromatose, gonflement, vacuolisation, fissuration,

atrophie variqueuse des dendrites, homogénéisation et atrophie du noyau, gonflement, fragmentation, atrophie du cylindraxe.

Des expériences analogues n'ont pas été faites sur les Invertébrés.

On a étudié également les modifications des cellules nerveuses dans les intoxications et les infections expérimentales. **Bentivegna** (1899), provoquant l'auto-intoxication par occlusion de l'intestin, a observé la chromatolyse, l'atrophie variqueuse et même la sclérose des cellules nerveuses. **Marinesco** (1896), dans le botulisme, a constaté la chromatolyse et la prolifération du tissu névroglie. **Armand-Delille** (1906), par injection de sérum névrotique, a obtenu la chromatolyse, la désintégration de la cellule nerveuse, la fragmentation de ses prolongements. L'infection rabique a provoqué un très grand nombre de travaux; sans faire ici leur énumération (un grand nombre d'entre eux sont signalés dans l'étude de **Cajal et Garcia**, 1904), nous pouvons dire que les lésions des cellules nerveuses observées ne sont pas essentiellement différentes de celles qui ont été décrites dans les autres infections : infiltration des leucocytes autour des cellules, vacuolisation, chromatolyse, atrophie pigmentaire des cellules, dégénérescence nucléaire, épaississement des neurofibrilles. Cependant, certains auteurs ont cherché un moyen de diagnostic histologique dans ces lésions banales; seuls, l'état spirémateux du protoplasma et l'apparition de centrosomes, signalés par **Nélis** (1900), n'ont guère été jusqu'ici observés que dans la rage, mais il est fort probable que l'étude attentive d'autres états infectieux permettrait également de les déceler. Les altérations des cellules nerveuses dans l'infection tétanique ont été fréquemment étudiées; elles sont également d'une grande banalité.

A côté de ces recherches sur les intoxications, il faut citer celles, déjà nombreuses, sur les empoisonnements. **Berkley** (1895) a injecté à des Lapins soit du sérum de Chien, soit de l'alcool; **Dotto** (1896) a étudié l'empoisonnement chronique par le sublimé; **Tirelli** (1897) a injecté du glycocholate et de l'asparaginate de mercure; **Lugaro** (1897) a employé le plomb et l'arsenic; **Marinesco** (1897), l'alcool, l'arsenic; **Goldscheider**

et Flatau (1898), le nitrile malonique et la strychnine; Nageotte et Ettlinger (1898), le plomb, l'arsenic, l'alcool; Soukhanoff (1898), l'arsenic, l'alcool; Mankowsky (1898), la morphine; Traina (1898), la morphine également; Rybakov (1899), le plomb; Kleefeld (1901), l'alcool; Mourre (1904) a étudié l'eucaine, l'alcool, le curare, la morphine, l'antipyrine; Scarpini (1905), le chlorure d'éthyle; Marinesco (1905), la morphine, la strychnine; Riva (1905-1906), l'huile d'absinthe, la picrotoxine, la strychnine; Pizzo (1906), la strychnine, etc.

Les lésions cellulaires observées varient avec les méthodes employées, mais non avec les poisons étudiés. Soukhanoff (1898) a déjà signalé que l'empoisonnement par l'arsenic, l'intoxication rabique, la tuberculose, la thyroïdectomie produisent les mêmes lésions observables par la méthode de Golgi; Nageotte et Ettlinger (1898) ont également fait remarquer la similitude des lésions décelables par la méthode de Nissl, dans les intoxications par l'extirpation des surrénales, le tétanos, le venin de Vipère, les empoisonnements par le plomb, l'arsenic, l'alcool, l'iodure de potassium, etc.

Ces lésions sont les mêmes que celles qui ont été signalées dans les états pathologiques précédents : l'atrophie variqueuse des dendrites, puis du cylindraxe, visible par la méthode de Golgi; la chromatolyse et la vacuolisation visibles par la méthode de Nissl; la dégénérescence nucléaire; les altérations des neurofibrilles, tardives quand on emploie la méthode de Donaggio, rapides et différentes (hypertrophie, dégénérescence granuleuse) quand on emploie la méthode de Cajal. Elles n'atteignent généralement pas toutes les cellules, et certains auteurs admettent qu'elles ne sont pas en rapport avec l'intensité de l'empoisonnement. Mourre (1904) admet même qu'elles ne sont pas en rapport avec la durée de la survie et qu'elles sont semblables, que la mort survienne par crises convulsives ou dyspnéiques.

L'Escargot ne se prêtant pas facilement à l'injection ou à l'ingestion de substances toxiques, j'ai étudié l'effet des poisons sur les cellules nerveuses chez un Opisthobranché : *Acera bullata*¹.

1. L'injection des liquides est rendue très difficile chez l'Escargot, par sa grande contractilité. De plus, les blessures de son système lacunaire sont sou-

Les expériences furent faites au Laboratoire maritime de Concarneau. Les animaux, aussitôt recueillis, étaient placés dans l'eau de mer d'un cristalliseur, où arrivait lentement la solution concentrée de la substance à étudier. Beaucoup de substances ne peuvent servir parce qu'elles forment des précipités au contact de l'eau de mer. Pour les autres, il est souvent difficile de savoir sous quelle forme elles agissent, par suite de la complexité de composition de l'eau de mer. Quoi qu'il en soit, j'ai essayé le tabac, le cyanure de potassium, l'acide arsénieux, le chloral. L'effet sur les *Acera* fut très variable et nullement comparable à celui de ces mêmes substances sur les Vertébrés supérieurs. Les animaux placés dans l'eau parsemée de brins de tabac montrèrent dès la trente-sixième heure une érection considérable du pénis; le deuxième ou le troisième jour, ils moururent en demi-extension, mais le pénis toujours exserti. L'examen histologique ne permit pas d'observer de modifications cellulaires autres que celles des animaux laissés le même temps dans l'eau de mer pure d'un cristalliseur.

Les *Acera* qui furent soumis à l'action du cyanure de potassium présentèrent une grande agitation aussitôt que le cyanure arriva dans l'eau de mer; cependant le troisième jour, quatre sur douze étaient encore vivants et l'examen histologique ne montra pas de lésions particulières, mais bien les mêmes que celles dues au même séjour dans l'eau non renouvelée : chromatolyse, vacuolisation, neuronophagie.

Les animaux placés dans l'acide arsénieux moururent après un jour, en extension totale, les deux parapodies étalées latéralement; ceux soumis au chloral moururent le deuxième jour en extension, les parapodies entr'ouvertes. Leurs cellules nerveuses présentèrent toujours les mêmes altérations que celles déjà décrites.

En résumé, les cellules nerveuses des animaux les plus variés

vent mortelles. Divers auteurs, **Yung** entre autres, plongent l'animal dans une solution aqueuse de la substance à étudier : curare, atropine, etc., mais ce procédé ne saurait être employé puisqu'il provoque l'asphyxie et rend ainsi difficile l'interprétation des résultats obtenus. De plus, l'Escargot baigné dans une solution toxique sécrète une grande quantité de mucus qui peut le protéger contre cette action. Après diverses tentatives, j'ai renoncé à étudier l'action des poisons sur *Helix pomatia*.

semblent réagir d'une seule manière à toutes les intoxications auxquelles elles sont soumises. Variations du milieu extérieur, extirpation de glandes vasculaires, intoxications et empoisonnements produisent toujours les mêmes réactions cellulaires, autant que nos méthodes techniques nous permettent de le savoir. Ces réactions sont comparables à celles provoquées par l'excitation prolongée, la fatigue, l'insomnie, le jeûne, et aucune d'elles ne paraît spécifique d'un état pathologique déterminé. Leur mode d'apparition semble même constant; l'état variqueux apparaît sur les dendrites puis envahit le corps cellulaire et enfin le cylindraxe; la chromatolyse s'accompagne de vacuolisation et est suivie de neuronophagie; l'altération du noyau est toujours tardive. Il n'est pas douteux que certaines de ces altérations sont facilement et rapidement réparables; il est vraisemblable que les plus graves entraînent la mort de la cellule, mais nous ne savons pas actuellement distinguer nettement les unes des autres et dire où commence l'altération pathologique.

En outre de cette réaction de la cellule nerveuse, réaction qu'on peut considérer comme toxique ou inflammatoire, il en est une autre qu'on a observée après section du cylindraxe et qu'on a dénommée atrophie simple.

La section du cylindraxe amène toujours une réaction de la cellule nerveuse, mais celle-ci est variable suivant que le cylindraxe dégénère ou régénère. Nous n'avons pas à nous occuper ici de la régénérescence dont il sera question plus loin. Quand la régénérescence ne se produit pas, la cellule nerveuse liée au cylindraxe sectionné disparaît. C'est ce qu'on a observé, par exemple, chez certains amputés. Les modifications de la cellule dans ce cas ont été étudiées par de nombreux auteurs : Nissl, Marinesco, Lugaro, Flatau, Van Gehuchten, etc., et récemment au point de vue neurofibrillaire par Marinesco (1904), Donaggio et Fragnito (1905), Pariani (1906); elles débutent par la chromatolyse et la pulvérisation des neurofibrilles; puis apparaissent le gonflement, la fragmentation du corps cellulaire, la dislocation du noyau. Cette atrophie de la cellule nerveuse diffère de la

réaction précédente par l'absence de neuronophagie liée, semble-t-il, à l'absence de processus toxique.

Outre ces deux réactions pathologiques, dégénérescence inflammatoire et dégénérescence atrophique, il semble y en avoir une troisième, la dégénérescence sénile.

Hodge (1894) avait déjà observé que, chez les animaux âgés, le noyau des cellules se ratatine, devient plus sombre, tandis que le pigment augmente dans le corps cellulaire; dans le cerveau humain et dans les ganglions cérébroïdes d'Abeilles, il avait reconnu que des cellules disparaissent avec l'âge et que cette destruction peut atteindre 25 p. 100 du nombre des cellules. Pognat (1898) observa la destruction des cellules nerveuses par les leucocytes chez les animaux âgés. Marinesco (1899) décrit comme caractères involutifs, sénescents, la désintégration des éléments chromatophiles, l'apparition de granulations pigmentaires. Vallée (1903) signala, dans les ganglions plexiformes de vieux Chiens, des leucocytes situés dans la capsule endothéliale, et des cellules nerveuses entourées et pénétrées par des macrophages. Carrier (1904) admit que l'involution sénile est caractérisée par l'atrophie progressive et la dégénérescence pseudopigmentaire d'un certain nombre de cellules nerveuses; ces lésions sont irréparables et aboutissent à la disparition des cellules qui sont remplacées par du tissu interstitiel de cicatrice. Manouélian a appuyé la théorie de la sénilité de Metchnikoff d'observations faites sur les cellules nerveuses; il a observé dans le système nerveux de vieillards et d'animaux âgés la destruction des cellules nerveuses par les cellules satellites multipliées et les macrophages. La nature des éléments destructeurs a été discutée : leucocytes, cellules névrogliales, éléments migrants du tissu conjonctif; ainsi que leur mode d'action : phagocytose, cytolyse, compression, cicatrization ¹.

J'ai observé l'écorce cérébrale d'un Chien âgé, gâteux, somnolent; les cellules pyramidales étaient légèrement ratatinées, leur protoplasma vacuolaire ainsi que leurs prolongements, les

1. J'ai déjà parlé de cette question ainsi que de celle des granulations lipochromes dans la première partie de cette étude.

granulations lipochromes abondantes, la chromatolyse faible. Je n'ai pas observé dans ces cellules de processus de neuronophagie.

Il me semble même, étant donnée la lenteur de cette dégénérescence, que la neuronophagie ne doit pas y jouer un rôle important, son action étant rapide.

Chez *Helix*, je ne puis dire s'il y a des lésions de sénilité, ne connaissant pas l'âge des animaux que j'ai étudiés.

De cette très brève étude de l'histo-pathologie de la cellule nerveuse, il semble se dégager cette notion que la cellule nerveuse n'a pas de réactions spécifiques aux divers agents morbides. Cependant, on peut distinguer trois modes de dégénérescences différentes : la *dégénérescence toxique ou inflammatoire* caractérisée par la neuronophagie, la *dégénérescence atrophique* sans réaction intense des cellules satellites voisines, la *dégénérescence pigmentaire* à évolution lente et caractérisée par l'accumulation de granulations lipochromes.

IV

MORT.

Y a-t-il un signe histologique de la mort cellulaire? Une transformation morphologique se produit-elle dans la cellule nerveuse au moment de la mort? Certes, la mort de la cellule nerveuse doit suivre de bien près la mort de l'individu, puisque le système nerveux est un de ceux à qui est le plus nécessaire une circulation sanguine régulière et abondante; mais nos moyens histologiques ne nous permettent alors d'observer aucun changement dans la structure de la cellule nerveuse. Plus ou moins tard, après la mort de l'individu, apparaissent dans ses cellules nerveuses diverses modifications qui sont bien plus des altérations cadavériques que des changements dus à la mort même.

Leur moment d'apparition est variable avec le genre de mort, la température, l'humidité, etc. Certains auteurs en ont décelé

chez l'Homme neuf heures après la mort, d'autres plus de cent heures après seulement. Les divers organes semblent s'altérer en des temps différents. Faure et Laignel-Lavastine (1901) ont vu apparaître les lésions cadavériques 18 heures après la mort chez le Cobaye, 48 heures chez le Lapin, 108 à 120 heures chez l'Homme.

L'étude de ces altérations est intéressante chez l'Homme, car les autopsies ne peuvent être faites en France que 24 heures après la mort, et les altérations qu'on observe alors pourraient être inexactement rapportées à la cause qui a provoqué la mort.

De nombreux auteurs se sont occupés de cette question. Tirelli (1896) a observé, neuf heures après la mort, la désintégration granulaire de tout le corps cellulaire, sauf le nucléole. Sfameni (1897), plaçant des Lapins tués par saignée dans une étuve pendant 4 à 56 heures, a observé un aspect granuleux du cytoplasma, des vacuoles, et parfois la disparition du noyau. Neppi (1897), étudiant les cellules des cornes antérieures de la moelle du Chien de 6 à 96 heures après la mort, a vu la dissolution et la perte de colorabilité de la substance chromatophile, puis l'altération du noyau. Barbacci et Campacci (1897) ont étudié les cellules nerveuses de Lapins morts, laissés à l'étuve à 22°, jusqu'à 72 heures après la mort; ils ont vu le pâlissement et la fragmentation des corps de Nissl, l'homogénéisation plasmatique puis nucléaire, enfin la disparition du nucléole même. França (1898), sur la moelle de Cobaye, a distingué les stades suivants de cadavérisation : pulvérisation de la substance chromatophile, puis coloration de la substance achromatique, puis diffusion dans le noyau de la substance chromatophile. Tirelli (1898), par la méthode de Golgi, a constaté une imprégnation de plus en plus difficile des cellules nerveuses. Levi (1898) a observé un premier stade d'hypercolorabilité précédant celui de fragmentation. Ewing (1898) a signalé la chromatolyse centrale et la vacuolisation. Bardsky (1900) a signalé des fentes et des vacuoles dans le cytoplasma. Faure et Laignel-Lavastine (1901) ont observé des altérations du même genre. Carrier (1904) a également étudié le mode d'apparition

et l'aspect des altérations cadavériques : colorabilité diffuse, aspect pulvérulent du cytoplasma, vacuoles, présence de bactéries. Gilbert Ballet et Laignel-Lavastine (1905) ont repris la même étude par la méthode de Cajal : ils ont observé que les neurofibrilles secondaires sont très délicates, mais que les fibrilles primaires sont encore intactes après 24 heures, quand la température ne dépasse pas 20°; les fibrilles périphériques sont plus résistantes que les périnucléaires, celles des dendrites que celles du corps cellulaire, celles des zones pigmentées que celles du cytoplasma voisin; les altérations sont plus précocement visibles par cette méthode que par celle de Nissl. Scarpini (1905), par la méthode de Donaggio, a vu, après 24 heures chez le Lapin, la fragmentation granuleuse des neurofibrilles. Lache (1906), par la méthode de Cajal, a observé parfois l'altération simultanée du réseau neurofibrillaire et des prolongements, plus souvent l'altération du réseau cytoplasmique puis celle des neurofibrilles des dendrites, altérations consistant toujours en fragmentations et réduction en granules. Di Mattei (1907) a récemment confirmé les recherches de Scarpini, en employant la même méthode.

Bien que la connaissance des altérations cadavériques ait beaucoup moins d'importance pour les animaux, puisque le prélèvement des tissus à examiner suit immédiatement la mort de l'animal, j'ai recherché le mode d'apparition et l'aspect des altérations cadavériques chez *Helix pomatia*. J'ai constaté que le moment où les éléments nerveux commencent à s'altérer est extrêmement variable et dépend surtout de la température et de l'humidité. Les lésions apparaissent plus vite l'été que l'hiver et dans un milieu humide que dans un milieu sec; elles sont surtout hâtives quand l'animal est sorti de sa coquille.

Leur aspect est comparable à celui des mêmes altérations observées chez l'Homme. La cellule se colore uniformément par la méthode de Nissl, ce qui indique une dissolution et une diffusion de la substance chromatophile; elle se ratatine, prend une forme irrégulière, le cylindraxe se rompt, puis le corps cellulaire lui-même se fragmente et se dissocie en amas grumeleux irréguliers, variables de forme et de volume. Le noyau, devenu

homogène, se disloque à son tour. Le nucléole et les granulations lipochromes sont plus résistants et restent les dernières structures reconnaissables. Les cellules névrogliques, altérées également, restent accolées aux débris des cellules nerveuses, sans réagir, semble-t-il, activement. Quand la putréfaction est avancée, on peut voir de nombreuses bactéries en forme de bâtonnets ou d'haltères entre les débris cellulaires et même dans certains amas de protoplasma (Pl. XVI, fig. 23).

Ces altérations sont, dans leur ensemble, différentes des lésions pathologiques étudiées précédemment, bien qu'elles leur ressemblent par certains caractères : chromatolyse, pycnose nucléaire, etc.; elles en diffèrent surtout par le ratatinement, l'aspect friable, pulvérulent des préparations et, dans les stades avancés, par la présence de bactéries.

En résumé, nous ne connaissons pas de signe histologique de la mort cellulaire et nous ne pouvons connaître que les altérations cadavériques qui apparaissent plus ou moins tard après et évoluent plus ou moins rapidement vers la destruction et la liquéfaction du tissu nerveux.

Arrivé au terme de cette étude d'histo-physiologie nerveuse je ne puis que répéter ce que j'ai dit à la fin de chaque chapitre : Les changements physiologiques qui se produisent dans la cellule nerveuse nous restent inconnus; nous ne pouvons savoir les modifications liées à la nutrition, au fonctionnement, à la mort. Les changements pathologiques sont seuls décelables microscopiquement; ils sont d'une grande banalité, toujours les mêmes quel que soit l'agent qui les produit, toujours pareils comme évolution, quelle que soit la vitesse de celle-ci. Tout au plus peut-on distinguer une réaction toxique ou inflammatoire, une réaction atrophique, une réaction pigmentaire. Toutes nous montrent des modifications de toutes les substances que nous savons reconnaître dans la cellule nerveuse, de toutes les structures qui sont facilement et exactement observables.

TROISIÈME PARTIE

THÉORIES RELATIVES A LA CELLULE
NERVEUSE

A plusieurs reprises, dans le cours de cette étude, nous avons été amené à nous poser la question de savoir si les prolongements des cellules nerveuses sont unis ou distincts, si le neuropile renferme un réseau ou un plexus, etc. Nous avons renvoyé chaque fois l'examen de ce problème à la fin de notre travail. Il est temps maintenant de nous prononcer sur ces questions. C'est l'habitude de faire suivre les études de cytologie nerveuse de considérations sur les théories du système nerveux.

Contiguité ou continuité? Plexus ou réseau? Neuronisme ou antineuronisme? Il faut se placer dans un camp ou dans l'autre.

L'importance qu'on accorde souvent à ces théories ferait croire que la vérification de l'une d'elles suffirait à expliquer le fonctionnement du système nerveux et que la question capitale pour le cytologiste est de savoir si les cellules sont unies ou séparées.

Dans l'organisme, la plupart des cellules sont distinctes, sans continuité; cependant, certaines présentent des anastomoses, des ponts cellulaires, et rien par conséquent ne nous permet de trancher *a priori*, par analogie, la question des cellules nerveuses.

Mais si, anatomiquement, le problème se pose, il n'en est pas de même, à mon avis, physiologiquement.

Il est de toute nécessité, pour comprendre le fonctionnement du système nerveux, d'admettre qu'il y a des séparations, des points d'interruption du passage de l'influx nerveux. Ces séparations peuvent être anatomiquement visibles ou invisibles. Pour employer une figure empruntée à l'électricité, ces séparations peuvent être dues à une interruption ou à une résistance. Quelles qu'elles soient, elles doivent nécessairement exister.

Le problème anatomique perd ainsi de son importance¹. Cependant, il serait intéressant de connaître si l'action réciproque des cellules nerveuses se fait par influence, à distance, ou directement, par continuité. Malheureusement les méthodes techniques qui montrent nettement les prolongements des cellules nerveuses laissent toutes subsister un doute : on pourrait prétendre que celles qui montrent une contiguité ne font pas apparaître les vraies terminaisons; on peut soutenir que celles qui montrent une continuité produisent des artifices unissant les points en contact, mais séparés. A vrai dire, je n'ai *jamais* observé, avec les méthodes que j'ai employées et qui ont été signalées plus haut, aucun aspect de continuité certaine; mais, *fréquemment*, j'ai vu des aspects de contiguité évidente.

Cette question des rapports des cellules nerveuses a suscité un grand nombre de travaux et soulevé beaucoup de problèmes connexes dont la connaissance est fort intéressante. Malheureusement, aucun de ces travaux ne se rapporte aux Mollusques pour lesquels cette question n'a guère été étudiée depuis de Nabias (1894) qui concluait à la contiguité, comme la presque totalité des auteurs à cette époque.

J'exposerai brièvement ici cette question du neurone, que j'ai déjà examinée dans un article de la *Revue Scientifique* (1907).

La question du neurone.

Dès 1871, Gerlach supposa que toutes les cellules nerveuses sont réunies entre elles par leurs prolongements protoplasmiques anastomosés en un réseau, ce réseau étant situé dans la région où le mélange des fibres les rend inextricables. Il admit que les ramifications des fibres sensibles viennent s'y perdre et que seules les fibres motrices partent directement du corps des cellules. Cette théorie, quoique combattue par quelques auteurs, devint rapidement classique.

1. Je me suis d'ailleurs efforcé de montrer, au cours de cette étude, que les questions les plus importantes de la cytologie nerveuse ne sont pas celles relatives aux terminaisons, mais bien au corps cellulaire. L'étude de la cellule dans ses divers états fonctionnels fournira plus de renseignements sur le mécanisme d'action des centres nerveux que celle des contacts ou des anastomoses.

Peu après, Golgi supposa aussi l'existence d'un réseau, mais de nature différente. Pour lui, les prolongements protoplasmiques n'avaient qu'un rôle nutritif et étaient indépendants; seuls, les prolongements cylindraxiles et leurs ramifications formaient le réseau diffus où aboutissaient les ramifications des fibres sensibles et les collatérales des fibres motrices.

Pendant quinze ans, presque tous les auteurs admirent l'existence d'un réseau extracellulaire reliant les diverses cellules nerveuses, suivant la théorie de Gerlach ou celle de Golgi.

Et cependant, les recherches de Golgi allaient amener une révolution dans la façon de concevoir les rapports des cellules nerveuses. Golgi avait en effet imaginé une nouvelle méthode technique qui permet de précipiter sur une cellule nerveuse et tous ses prolongements, même les plus fins et les plus éloignés, un dépôt noir d'argent métallique. Cette méthode lui avait permis d'établir que les prolongements protoplasmiques ne s'anastomosent pas; que le prolongement cylindraxile existe dans toutes les cellules et qu'il émet de fines collatérales; mais il n'avait pu se soustraire à l'idée d'un réseau nécessaire et l'avait transporté des prolongements protoplasmiques au cylindraxe.

S. Ramon y Cajal, employant la méthode de Golgi, vit que le réseau de Golgi n'existait pas plus que celui de Gerlach et, dans une longue série de travaux parus depuis 1888, il établit que les prolongements cylindraxiles et leurs collatérales se terminent librement comme les prolongements protoplasmiques.

D'ailleurs, His en 1886 et Forel en 1887 avaient déjà nié l'existence d'un réseau nerveux, le premier en se basant sur l'indépendance des éléments nerveux embryonnaires, le second en montrant son incompatibilité avec divers faits expérimentaux de dégénérescence.

Kölliker, Lenhossék, Van Gehuchten, Retzius confirmèrent les observations de Cajal, les premiers chez les Vertébrés, le dernier, par une autre méthode chez les Invertébrés. Waldeyer proposa pour cette unité nerveuse le nom de neurone, qui fit fortune.

D'après la théorie du neurone, le système nerveux, outre les vaisseaux sanguins et la névroglie, ne contient que des éléments nerveux ou neurones, composés chacun d'un corps cellulaire, de prolongements protoplasmiques et d'un prolongement cylindraxile; toutes les ramifications des prolongements se terminent librement; les neurones agissent les uns sur les autres par contact ou contiguité.

Cette théorie, fort claire et fort simple, a le mérite de ne s'appuyer que sur des faits exactement observés et facilement observables; elle eut un très grand succès et remplaça bientôt dans les traités classiques les anciennes théories réticulaires.

Bientôt aussi, elle suscita diverses hypothèses ingénieuses, tant physiologiques que pathologiques et même psychologiques. En effet, on imagina le point de contact de deux neurones comme un commutateur qui arrête ou laisse passer l'influx nerveux, la commutation étant établie par amœboïsme, plasticité ou hypertrophie fonctionnelle. J'ai déjà parlé précédemment de ces théories et de leur valeur. On expliqua ainsi le sommeil, les rêves, l'hypnotisme, la mémoire, l'association des idées, les anesthésies, les paralysies, etc. Ces théories eurent un grand succès, en France principalement. Cependant elles furent violemment critiquées — avec juste raison — par divers auteurs. J'ai déjà parlé de leur insuffisance et de leurs défauts. Tout au moins, elles eurent l'avantage d'attirer l'attention sur les variations de structure des cellules nerveuses en rapport avec divers états physiologiques et pathologiques et de susciter de nombreuses recherches dans cette voie.

A côté de ces théories qui sont, en quelque sorte, l'exagération de la théorie du neurone, d'autres surgirent bientôt qui modifièrent considérablement la conception classique.

Dans la théorie classique, l'influx nerveux pénètre dans les cellules nerveuses par les prolongements protoplasmiques et en sort par le cylindraxe après avoir traversé le corps cellulaire; il y a donc une polarisation dynamique du neurone, et le corps cellulaire, interposé sur le trajet de l'influx, joue le rôle central et prépondérant. Cependant, dans certains neurones, le cylindraxe ne naît pas du corps cellulaire mais d'un prolongement

protoplasmique. Cajal admit donc que l'influx nerveux suit le plus court chemin et que, dans certains cas, il peut éviter le corps cellulaire et même une partie des dendrites; c'était déjà amoindrir le rôle du corps cellulaire dans le fonctionnement du neurone ¹.

Une autre modification, plus grave encore, fut apportée à la théorie du neurone. Divers auteurs admirent en effet que, dans un réflexe, le lieu de transformation de l'excitation sensitive en excitation motrice est l'articulation de deux neurones et non le corps cellulaire; c'était transporter dans les points de contact des neurones l'acte fonctionnel central localisé jusqu'alors dans la cellule.

Ainsi la théorie primitive du neurone, bien que soutenue encore par certains auteurs, se modifia peu à peu dans deux sens opposés, les uns tendant à donner au corps cellulaire un rôle toujours plus considérable, les autres, au contraire, enlevant de plus en plus à la cellule son rôle prépondérant pour le donner uniquement aux prolongements.

Malgré tout, la théorie de la contiguïté des cellules nerveuses persistait quand parut, en 1897, un travail d'Apathy, suivi bientôt d'autres, de Held, de Bethe, qui affirmaient l'existence d'un réseau nerveux et la continuité des cellules nerveuses. C'était la négation de la théorie du neurone et, depuis ce temps, les auteurs se séparèrent en partisans et adversaires du neurone, en neuronistes et antineuronistes. Un nombre considérable de travaux furent publiés sur cette question, apportant des faits à l'une ou à l'autre des théories et tendant à prouver ou à nier l'importance anatomique, fonctionnelle, trophique et génétique de la cellule nerveuse.

Question anatomique.

Le reproche qu'on pouvait adresser et qu'on adressa aux méthodes techniques de Golgi, employées par les créateurs de

1. La question du trajet de l'influx se posait — et se pose — principalement pour les cellules unipolaires, comme celles des ganglions spinaux des Vertébrés et la plupart de celles des Invertébrés.

la théorie du neurone fut de ne donner que des silhouettes de la cellule nerveuse et de ses prolongements. En effet, ces méthodes imprègnent en masse toute la cellule, et l'on peut se demander si l'imprégnation est bien complète et s'il n'y a pas, au delà de la partie imprégnée, quelque chose qui établit la continuité de deux neurones, mais qui échappe à l'imprégnation.

Apathy, par des méthodes spéciales, montra que, chez les Hirudinées et le Lombric, il y a dans les cellules nerveuses et leurs prolongements des fibrilles qui sont les véritables voies de conduction. Ces fibrilles sont formées par des cellules nerveuses et ne font que traverser les cellules ganglionnaires qui produisent seulement le tonus nerveux; elles sont constituées par des fibrilles élémentaires; elles sont continues dans tout leur parcours, formant des réseaux dans les cellules sensorielles périphériques ou entre les cellules épithéliales, dans les ganglions où le réseau élémentaire diffus occupe toute la substance ponctué de **Leydig**, dans les cellules ganglionnaires et dans les fibres musculaires; selon le mot de **Garbowsky**, la théorie d'**Apathy** est celle de la circulation nerveuse.

Held (1897), par d'autres recherches sur les Vertébrés, arriva aussi à la conclusion qu'il y a continuité de substance entre les cellules nerveuses. Les cellules, primitivement indépendantes, se soudent entre elles par fusion des corps cellulaires avec les terminaisons nerveuses situées à leur surface. C'est la théorie de la conrescence. Chez l'adulte, la surface du corps cellulaire et des prolongements protoplasmiques est formée d'une couche de petits grains, les neurosomes, qu'on retrouve moins nombreux dans toute la cellule; ces neurosomes sont surtout abondants dans les dernières ramifications cylindraxiles et c'est leur accumulation à la surface de l'élément nerveux qui forme cette couche dense, le manteau nerveux. **Held** admet que les ramifications cylindraxiles, qui forment le manteau et les ramifications protoplasmiques de la cellule nerveuse, s'anastomosent en un véritable réseau péricellulaire dont les points nodaux sont formés d'amas de neurosomes. Ce sont ces amas qui, imprégnés par la méthode de **Golgi**, ressemblent à des épines.

Bethe (1898) admit que, chez les Invertébrés, les cellules

nerveuses sont réunies par un réseau élémentaire situé dans le neuropile et formé des dernières ramifications des prolongements cellulaires. Chez les Vertébrés, les rameaux du cylindraxe se soudent au réseau péricellulaire qui se continue avec les neurofibrilles intracellulaires. J'ai déjà parlé des conceptions de **Bethe** sur le déplacement phylogénétique des réseaux neurofibrillaires.

Nissl, en 1903, supposa l'existence nécessaire d'un « gris nerveux », de structure inconnue, où se font les connexions entre cellules et fibres et qui jouerait le rôle le plus important dans la conduction.

Enfin, **Durante**, en 1904, émit la théorie du neurule, suivant laquelle chaque cellule nerveuse est pourvue de plusieurs cylindraxes se rendant dans des fibres différentes, toutes les cellules en rapport avec un groupe de fibres constituant un lobule nerveux polycellulaire, le neurule.

Toutes ces observations, toutes ces théories — et la liste serait longue de celles qui les appuient — supposent la continuité des éléments nerveux et ne donnent à la partie nucléée de la cellule qu'un rôle secondaire, le plus souvent trophique.

Quelle est exactement leur valeur?

Tout d'abord, il faut remarquer que ces théories donnent à la neurofibrille une importance capitale. Seule elle serait conductrice, seule elle serait vraiment de nature nerveuse. On ne peut cependant, comme je l'ai montré plus haut, distinguer dans la cellule nerveuse de substance exclusivement conductrice, et l'on ne peut accorder cette propriété aux neurofibrilles à l'exclusion des autres parties du cytoplasma.

Mais les neurofibrilles des diverses cellules s'anastomosent-elles? Nous examinerons cette question successivement chez les Vertébrés et les Invertébrés.

Chez les Vertébrés, on a décrit trois réseaux où se feraient les anastomoses entre neurofibrilles : réseaux endocellulaire, péricellulaire et extracellulaire. Le réseau endocellulaire, dont nous avons longuement parlé, est toujours nettement limité à la périphérie du corps cellulaire et de ses prolongements; il ne montre jamais d'anastomoses avec les fibrilles péricellulaires. Le réseau péricellulaire, que nous avons également étudié,

semble ne pas exister réellement. Je n'ai vu à la surface des cellules nerveuses des Vertébrés que des boutons terminaux, des corbeilles et des nids de fibrilles s'appliquant simplement à la surface de la cellule sans aucune anastomose avec elle. Quant au réseau extracellulaire, il est vivement discuté et très discuté.

Chez les Invertébrés, le réseau du neuropile, décrit par Apathy et par Bethe, n'est pas mieux démontré. Held pense que Apathy a considéré comme des neurofibrilles les fibrilles névrogliques; Cajal, chez la Sangsue, n'a vu à la place du réseau d'Apathy qu'un plexus de neurofibrilles non anastomosées. Malgré mon désir de me faire une opinion sur cette importante question, je n'ai pu réussir à faire d'observations précises chez les Gastéropodes que j'ai étudiés.

Comme on le voit, l'accord est loin d'exister sur la question anatomique de la contiguité ou de la continuité des neurones. Les divergences ne portent pas seulement sur les théories, mais aussi sur les faits observés. Cela tient en grande partie aux difficultés de ces recherches et à l'incertitude de beaucoup des méthodes techniques employées. Quoi qu'il en soit, il ne me semble pas que, dans l'état actuel des recherches, il y ait des faits anatomiques suffisamment démontrés pour nous décider à abandonner la théorie classique du neurone.

Question physiologique.

Mais la question du neurone ne se limite pas à ce point de vue anatomique. Elle s'est singulièrement agrandie quand on a fait servir l'expérimentation physiologique et la recherche embryogénique à fournir des arguments pour ou contre la doctrine classique.

Suivant la théorie du neurone, il y a une polarité dynamique de la cellule nerveuse : l'influx nerveux entre dans la cellule par les prolongements protoplasmiques et en sort par le cylindre. Le corps cellulaire est donc le lieu de passage du courant et probablement aussi le centre de ses modifications. Nous avons vu que Cajal et d'autres avaient modifié cette conception, admet-

tant que dans les neurones unipolaires (cellules à prolongement en T des ganglions cérébro-spinaux, cellules nerveuses des Invertébrés), l'influx nerveux peut passer d'une branche à l'autre du prolongement sans traverser le corps cellulaire. **Lugaro**, **Van Gehuchten** combattirent cette manière de voir et **Van Gehuchten** démontra expérimentalement, pour les ganglions spinaux, que le corps cellulaire est nécessaire au passage de l'influx. Chez les Invertébrés, **Bethe** a nié également le rôle du corps cellulaire dans la conduction et a fourni à l'appui une preuve physiologique qui mériterait d'être vérifiée : isolant par section, chez un Crabe vivant, les cellules motrices du nerf antennaire de leurs prolongements, **Bethe** a vu, jusqu'au deuxième jour après la section, l'antenne, innervée seulement par le réseau extracellulaire, sans communication avec les cellules motrices, conserver son tonus et son excitabilité.

Depuis l'emploi des méthodes neurofibrillaires, divers auteurs, et **Bethe** le premier, ont décrit des neurofibrilles passant d'un prolongement dans un autre, sans traverser le corps de la cellule nerveuse; ils en concluent que les prolongements ont une conduction indifférente et que les neurofibrilles peuvent fonctionner indépendamment du corps cellulaire. **Cajal** s'est élevé contre ces observations, soutenant que ces aspects sont dus à une imprégnation insuffisante et que des réseaux unissent aux fibrilles provenant du corps cellulaire ces neurofibrilles soi-disant indépendantes.

Ce deuxième argument physiologique contre la théorie du neurone a d'ailleurs moins de valeur que le premier, puisque les neurofibrilles ne sont pas certainement seules conductrices. Le premier, que les prolongements peuvent fonctionner indépendamment de leur cellule d'origine aurait une grande valeur s'il était nettement établi. Chez les Pulmonés que j'ai étudiés, les cellules nerveuses ne semblent pas recevoir d'excitations au niveau du corps cellulaire puisqu'il n'est entouré ni de fibres nerveuses ni de boutons terminaux. Il faut donc admettre que le prolongement est à la fois cellulipète et cellulifuge si l'on reconnaît au corps cellulaire un rôle dans le fonctionnement. Je n'ai pu me faire d'idée précise sur cette question.

Question embryogénique.

J'ai déjà exposé ce problème quand j'ai parlé de l'embryogénie du système nerveux des Pulmonés.

La théorie du neurone était née en partie des recherches embryogéniques de **His**. Suivant **His**, les neuroblastes émettent un prolongement, le cylindraxe, qui s'allonge lentement pour gagner peu à peu son point de terminaison, puis apparaissent les prolongements protoplasmiques qui s'allongent aussi peu à peu et la cellule nerveuse prend ainsi sa forme définitive. La cellule nerveuse est donc le centre génétique des fibres. Plus tard apparaissent, chez les Vertébrés, des cellules (cellules de **Schwann**) qui servent de protection aux fibres réunies en nerf. **Cajal**, **Lenhossék**, **Retzius**, **Gurwitsch**, **Harrison**, **Bardeen**, etc., tout en différant d'opinion sur l'origine (ectodermique ou mésodermique) de la gaine de **Schwann**, confirmèrent les recherches de **His**. Mais cet allongement considérable du cylindraxe à travers les tissus, sa direction vers sa terminaison sous une influence inconnue, ne furent pas admis par tous. A la théorie monogéniste de **His** s'opposa la théorie caténaire. Beaucoup d'auteurs : **Balfour**, **Götte**, **Beard**, **Dohrn**, **Van Wijhe**, **Chiarugi**, **Apathy**, **Kupffer**, etc., soutinrent que les nerfs périphériques sont formés par la fusion intime de cellules nerveuses placées en chaîne. D'autres, **Capobianco**, **Fragnito**, **Berta**, **Pighini**, etc. allèrent même plus loin et admirèrent que la cellule nerveuse est elle-même formée par la fusion de plusieurs neuroblastes. Pour **Kronthal**, la cellule nerveuse devint même un amas de leucocytes situé sur le trajet des neurofibrilles.

En 1906, **Ramon y Cajal** confirma par sa nouvelle méthode la théorie de **His** qui lui semble définitive et inébranlable.

La question embryogénique du neurone n'a pas encore été soulevée pour les Invertébrés, aucun travail n'ayant paru jusqu'à présent sur le mode de formation et de développement de leurs cellules nerveuses. N'ayant fait aucune recherche sur ce sujet je ne saurais me prononcer.

Les régénérations nerveuses.

Une dernière question se rapportant à la théorie du neurone, question qui a été l'objet de nombreuses controverses, est celle des dégénérescences et des régénérations nerveuses. Je l'ai exposée récemment dans la *Revue Scientifique* (1908); je la résumerai brièvement ici.

On sait que, lorsqu'on sectionne un nerf, il s'y produit diverses modifications auxquelles on a donné le nom de dégénérescence; puis, dans certains cas, à cette dégénérescence succède une réorganisation qu'on a nommée régénérescence.

En 1856, **Waller**, à la suite de nombreuses expériences, arriva à la conclusion suivante, connue depuis sous le nom de loi de **Waller**: Quand on interrompt un cordon nerveux, le bout périphérique, séparé de son centre trophique, la cellule nerveuse d'origine, dégénère; le bout central, resté en rapport avec ce centre, reste normal. Cette conclusion est tout en faveur de la théorie du neurone. La dégénérescence du bout périphérique fut confirmée par tous les observateurs; la non-dégénérescence du bout central fut plus discutée. On observa d'abord une dégénérescence s'étendant jusqu'au premier étranglement de **Ranvier**; cependant, cette dégénérescence, nommée traumatique par **Engelmann**, ne s'opposait pas à la loi de **Waller**. D'autres recherches montrèrent la lente disparition des cellules nerveuses en rapport avec le nerf sectionné, si l'on empêche toute soudure ultérieure; cette atrophie pouvait s'expliquer par le manque d'activité consécutif à la lésion. Des travaux plus récents établirent que la cellule d'origine et la partie centrale du prolongement réagissent à la section et dégénèrent, plus lentement il est vrai, que le bout périphérique. Ces observations, si elles modifiaient la loi de **Waller**, ne supprimèrent pas cependant le rôle important attribué au corps cellulaire et pouvaient s'accorder avec la théorie du neurone.

Monckeberg et **Bethe** s'élevèrent contre cette idée que la dégénérescence est une désorganisation, une destruction du nerf; ils l'interprétèrent au contraire comme une réaction, une

manifestation de suractivité de l'organisme qui lutte contre un traumatisme lésant les conducteurs nerveux. Elle serait le début d'une régénérescence possible, et toute différente d'une nécrose. Cette réaction, se produisant dans tout le nerf, serait due au traumatisme, non à l'action trophique du corps cellulaire.

La régénérescence des nerfs est tout aussi discutée. Tandis que les uns admettent que le bout périphérique sectionné peut régénérer autogénétiquement, sans intervention du bout central, les autres prétendent que le cylindraxe se reforme à partir du bout central resté en rapport avec la cellule d'origine. Dès 1859, **Philippeaux** et **Vulpian** admirent la régénérescence autogène. Leurs conclusions, réfutées par **Ranvier**, **Vanlair**, **Kolster**, **Strobe**, etc., furent confirmées par **Bungner**, **Huber**, **Witting**, etc. **Bethe**, sectionnant le nerf sciatique d'un jeune Chien et empêchant les deux fragments de se rejoindre, vit le bout périphérique se régénérer anatomiquement et fonctionnellement. **Van Gehuchten** arriva aux mêmes conclusions. Récemment, **Braus**, transplantant des parties de larves de Crapaud, ne vit que quelques minces filets nerveux reliant le porte-greffe au greffon richement innervé. Comme il est très difficile d'isoler un nerf des centres et que souvent on peut laisser subsister des anastomoses lointaines et inconnues produisant des suppléances, certains auteurs croient que les observations de régénérescence autogène s'expliquent par cette cause.

Dans ces dernières années, plusieurs auteurs ont entrepris d'élucider cette question des régénérescences : **Perroncito**, **Cajal**, **Tello**, **Nageotte**, **Marinesco**, **Lugaro**. Les faits qu'ils ont observés, en même temps qu'ils augmentent nos connaissances sur les processus de régénérescence, nous donnent des aperçus tout nouveaux sur la physiologie de la cellule nerveuse. Je ne parlerai pas ici des singuliers phénomènes qui se produisent dans les diverses parties du nerf sectionné, formation de massues, de pinceaux, de boutons, d'anneaux, d'appareils hélicoïdaux, etc. Il suffira de dire que le bout périphérique dégénère, tandis que les fibres du bout central s'avancent lentement à travers la cicatrice de la blessure et remplacent celles du bout périphérique détruites. Cet ensemble de faits est tout à fait favorable à la

doctrine du neurone et semble bien montrer l'importance capitale de la cellule nerveuse dans la formation et la régénérescence des nerfs.

Aucune recherche de cet ordre n'a été entreprise jusqu'ici chez les Invertébrés. N'ayant aucune expérience personnelle à ce sujet, j'éviterai de me prononcer.

Comme on le voit par ce bref exposé des diverses faces de la question du neurone, l'accord est loin d'exister entre les différents auteurs au sujet des connexions des cellules nerveuses et de l'importance relative du corps cellulaire et des prolongements. Qu'il s'agisse de la question anatomique, physiologique, embryogénique ou de celle des régénérescences, on se trouve constamment en présence de deux théories opposées. L'une, celle du neurone, simple, bien coordonnée, a l'avantage de donner le rôle essentiel à la partie nucléée de la cellule et de ramener la cellule nerveuse aux lois générales de la biologie cellulaire; l'autre, la théorie fibrillaire, moins précise, plus hypothétique, a le défaut de négliger le rôle important que jouent dans toute cellule le noyau et le protoplasma avoisinant.

Faut-il se prononcer pour l'une ou l'autre?

Je répéterai en terminant qu'il ne peut y avoir continuité fonctionnelle entre les diverses cellules nerveuses. Quant au problème anatomique, je ne saurais le résoudre, les diverses formes de la question du neurone n'ayant guère été examinées chez les Invertébrés, et nullement chez les Mollusques.

Il me semble que, indépendamment de la question de continuité ou de continuité, la doctrine du neurone est la plus claire, la plus en harmonie avec ce que nous savons aujourd'hui de la biologie cellulaire en général. Il se peut que certains faits la montrent un peu trop simple, trop schématique et obligent à la modifier. Mais je crois que l'importance qu'elle accorde au corps cellulaire par rapport aux prolongements ne sera pas détruite.

CONCLUSION

Nous voici arrivé à la fin de ce long travail. Nous avons examiné successivement les divers problèmes que soulève l'étude de la cellule nerveuse. Nous avons décrit sa morphologie, sa biologie, les théories qu'elle a provoquées.

Je voudrais bien maintenant énoncer les conclusions qui se dégagent de ce travail. Malheureusement, je ne sais comment y parvenir. J'ai donné à la fin de chaque chapitre, sous forme de résumé, les faits que j'ai considérés comme établis par l'ensemble des recherches faites jusqu'à ce jour. Mais comment essayer d'exprimer une conclusion générale?

Lorsque l'on entreprend une recherche sur un objet nouveau, quand on parvient à des résultats certains, il est facile de résumer en quelques phrases les propositions qu'on croit avoir découvertes. Ce résumé a l'avantage de préciser ce que l'on a fait d'original et de permettre à ceux qui consulteront ce travail de prendre rapidement connaissance des points essentiels de la recherche. Mais quand on s'attaque à un sujet aussi étudié que la cellule nerveuse, quand toutes les questions qu'on aborde ont déjà fait l'objet d'un grand nombre de travaux aux résultats trop souvent contradictoires, quand on ne s'applique à chercher ni de nouveaux faits ni de nouvelles théories, comment peut-on conclure?

Je me suis efforcé d'examiner impartialement ce qu'on a dit de la cellule nerveuse, je me suis appliqué à me faire une opinion personnelle sur cette question en employant simplement un objet d'étude, l'Escargot, différent de ceux dont on s'était généralement servi. Puis-je dégager une conclusion de mes recherches?

Cependant, je ne voudrais pas que la lecture de ce travail sans conclusion, où tant de questions sont soulevées sans que j'aie su les résoudre, inspirât à quelque lecteur sceptique des réflexions comme celles que l'abbé Jérôme Coignard communique à son disciple Tournebroke ¹ : « Tous les microscopes et lunettes

1. Les opinions de M. Jérôme Coignard recueillies par Jacques Tournebroke et publiées par **Anatole France**, p. 144.

« dont on fait vanité, qu'est-ce, en réalité... sinon des moyens
 « d'aider les sens dans leurs illusions et de multiplier l'igno-
 « rance fatale où nous sommes de la nature, en multipliant nos
 « rapports avec elle? Les plus doctes d'entre nous diffèrent uni-
 « quement des ignorants par la faculté qu'ils acquièrent de
 « s'amuser à des erreurs multiples et compliquées. Ils voient
 « l'univers dans une topaze taillée à facettes, au lieu de le voir,
 « comme madame votre mère, par exemple, avec l'œil tout nu
 « que le bon Dieu lui a donné. Mais ils ne changent point d'œil
 « en s'armant de lunettes...; ils découvrent des apparences
 « nouvelles et sont par là le jouet de nouvelles illusions. Voilà
 « tout! »

Je préfère croire que, Fourmis infimes, nous élevons lentement, grain à grain, la montagne de science au ciel de l'inconnu. Notre montagne est encore informe. Qu'importe, elle s'harmonisera. Les uns travaillent aux sommets, découvrent l'horizon; malheureusement, leurs grains de sable ne sont pas toujours solides. Les autres travaillent à la base, affermissent, sans toujours bien voir où ils sont, leur charge leur bornant l'horizon.

J'ai apporté mon grain à la montagne, j'ai cherché à savoir où je le plaçais. Puisse-t-il être solide et permettre aux autres de se hausser sans qu'il s'écroule!

Index bibliographique.

On ne trouvera indiqués ici que les travaux dont il a été question dans cette étude et qui ne sont signalés ni par ATHIAS ni par SAND. L'index bibliographique d'ATHIAS : *Anatomia da cellula nervosa* (1905), contient 593 références; celui de SAND : *la Neuronophagie* (1906), en renferme 329. J'ai cru inutile de citer les travaux déjà signalés par eux, ce qui aurait allongé démesurément cet index.

1898. ALTHAUS. — Is the work of the Neurone of an electrical nature? *Edinb. Med. Journ.*
 1905. AMATO. (A.). — Sulle fine alterazioni e sui processi di restitutio *ad integrum* delle cellule nervose nell'anemia sperimentale. *Arch. Anat. patol. e Sc. aff.*, vol. I.
 1896. APOLANT (H.). — Ueber sympathischen Ganglienzellen der Nager. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. XLVII.

1906. ARMAND DELILLE (P.-F.). — Lésions nerveuses cellulaires produites par le sérum névrotoxique. *Rev. Neurol.*, T. XIV.
1905. ATHIAS (M.). — *Anatomia da cellula nervosa*. Lisboa, in-8°.
1905. — Vacuolisation des cellules des ganglions spinaux chez les animaux à l'état normal. *Anat. Anz.*, Bd. XXVII.
1907. — Sur certains corpuscules colorables du cytoplasma des cellules des ganglions spinaux des Mammifères. *Arch. Inst. R. de Bactér.*, T. II.
1892. BABÈS (V.). — Sur certains caractères des lésions histologiques de la rage. *Ann. Inst. Pasteur*, 6^e ann.
1906. — Les corpuscules de Negri et le parasite de la rage. *Presse méd.*, n° 84.
1897. BALLET ET DUTH (A.). — Sur quelques lésions expérimentales de la cellule nerveuse. XII^e Congrès. *Intern. de Méd.*
1905. BALLET (Gilbert) ET LAIGNEL-LAVASTINE. — Étude des lésions cadavériques de l'écorce cérébrale de l'Homme et du Lapin par la méthode de Cajal à l'argent réduit. *Rev. Neurol.*, T. XIII.
1906. BALLI (R.). — Lesioni del reticolo neurofibrillare endocellulare in Mammiferi adulti totalmente o parzialmente privati dell'apparecchio tiro-paratiroideo e loro rapporto colla temperatura. *Riv. Sperim. Frenat.*, Vol. XXXII.
1907. — I centri nervosi di Mammiferi adulti di fronte all'azione combinata dell'inanizione e dell'autointossicazione per tiro-paratiroidectomia. *Mem. R. Acc. di Sc. Lettere ed Arti di Modena.*, Vol. VIII.
1898. BARBACCI (O.) ET CAMPACCI (G.). — Sur les lésions cadavériques des cellules nerveuses. *Arch. Ital. Biol.*, Vol. XXIX.
1900. BARDSKY (L.). — Sulle modificazioni che il processo putrefattivo può imprimere alle cellule nervose già patologicamente alterate. *Riv. patol. nerv. e ment.*, Vol. V.
1900. BARONCINI (L.) ET BERETTA (A.). — Recherches histologiques sur les modifications des organes chez les Mammifères hibernants. *Riforma med.*, an. XVI (résumé in *Arch. Ital. Biol.* T. XXXV. 1901).
1899. BENTIVEGNA (A.). — Les altérations des éléments nerveux dans les occlusions expérimentales de l'intestin. *Riforma med.*, an. XV (résumé in *Arch. Ital. Biol.*, T. XXXIII, 1900).
1897. BERKLEY (H. J.). — Studies upon the lesions produced by the action of certain poisons on the cortical nerve-cells. *John Hopkins Hosp. Rep.*, T. VI.
1890. BERNARD (F.). — Organes palléaux des Prosobranches. *Ann. Sc. nat.*, T. IX.
1904. BERGEN (F. von). — Zur Kenntniss gewisser Strukturbilder Netzapparate. « Saftkanälchen », Trophospongien und Protoplasma verschiedener Zellenarten. *Arch. f. Mikr. Anat.*, Bd. LXIV.
1904. BESTA (C.). — Ricerche intorno al modo con cui si stabiliscono i rapporti mutui tra gli elementi nervosi embrionali, e sulla formazione del reticolo interno della cellula nervosa. *Riv. Sperim. di Frenat.*, vol. XXX.
1904. — Sul modo di formazione della cellula nervosa nei gangli spinali del pollo. *Riv. Sperim. di Frenat.*, vol. XXX.
1904. — Ricerche intorno alla genesi ed al modo di formazione della cellula nervosa nel midollo spinale e nella protuberanza del Pollo. *Riv. Sperim. di Frenat.*, Vol XXX.
1901. BOCHENEK (A.). — L'anatomie fine de la cellule nerveuse de *Helix pomatia* Lin. *C. R. Ass. des Anat.*, 3^e Session, Lyon.
1904. — Contribution à l'étude du système nerveux des Gastéropodes (*Helix pomatia*). *Névrase*, Vol. III.
1883. BÖHMIG (L.). — Beiträge zur Kenntniss des Centralnervensystems einiger Pulmonaten Gasteropoden: *Helix pomatia* und *Lymnaea stagnalis*. Leipzig.
1899. BOMBICCI (G.). — Sui caratteri morfologici della cellula nervosa durante lo sviluppo. Osservazione eseguite sull'embrione di Pollo. *Arch. per le Sc. med.*, Vol. XXIII.

1900. BOMBICI (G.). — Risposta ad alcune osservazioni al mio lavoro : « Sui caratteri morfologici della cellula nervosa durante lo sviluppo ». *Arch. per le Sc. med.*, Vol. XXIV.
1901. BORDIER ET PIÉRY. — Recherches expérimentales sur les lésions des cellules nerveuses d'animaux foudroyés par le courant industriel. *Lyon méd.*
1902. — Nouvelles recherches expérimentales sur les lésions des cellules nerveuses des animaux foudroyés par le courant industriel. *C. R. A. F. A. S.*, 31^e Session. Montauban.
1907. BOULE (L.). — L'imprégnation des éléments nerveux du Lombric par le nitrate d'argent. *Névrose*, Vol. IX.
1907. BRAVETTA (E.). — Le revêtement kératinique des cellules nerveuses chez l'Homme. *Gazz. med. lombarda*.
1863. BUCHHOLZ. — Bemerkungen über den hist. — Bau des Centralnervensystems d. Süsswassermollusken. *Müller's Arch.*
1893. CAPOBIANCO (F.). — Sur les fines altérations des centres nerveux et des racines spinales par suite de la thyroïdectomie. *Riforma med.*, An. VIII (résumé in *Arch. Ital. Biol.*, T. XVIII, 1893).
1901. CENI (C.) ET DE PASTROVICH (G.). — Adaptation de la cellule nerveuse à l'hyperactivité fonctionnelle. *Riv. sperim. di Frenat.*, Vol. XXVII (résumé in *Arch. Ital. Biol.*, T. XXXVII, 1902).
1905. CERLETTI (U.) AND SAMBALINO (L.). — On the pathology of the Neurofibrils. *Journ. of Ment. Pathol.*, Vol. VII.
1906. CESA-BIANCHI (D.). — Contributo alla conoscenza della struttura della cellula nervosa dei gangli spinali. *Boll. Soc. Med. Chir. di Pavia*.
1906. — Di una particolarità di struttura della cellula nervosa dei gangli spinali. *Monit. Zool.*, An. XVII.
1907. — Le inclusioni del protoplasma della cellula nervosa gangliare. *Arch. di Anat. e di Embriol.*, Vol. VI.
1906. CIACCIO (C.). — Sur la reproduction des cellules nerveuses. *Rev. Neurol.*, T. XIV.
1896. MAC CLURE (Ch. F. W.). — On the presence of Centrosomes and attraction Spheres in the ganglion cells of *Helix pomatia*, with remarks upon the ganglion structure of the cell-body. *Princeton Coll. Bull.*
1898. — The finer Structure of the Nerve-Cells of Invertebrates. I. Gastropoda. *Zool. Jahrb. Abth. Anat.*, Bd. XI.
1890. COEN. — Sulla inanizione acuta. Osservazione sperimentali. *Boll. di Sc. med. di Bologna*, S. VII, Vol. I.
1906. COLLIN (R.). — Coloration de la substance chromatique de la cellule nerveuse dans des pièces préalablement traitées par la méthode de S. R. Cajal. *C. R. Soc. Biol.*, T. LX.
1906. — Évolution du nucléole dans les neuroblastes de la moelle épinière chez l'embryon de Poulet. *C. R. Ass. des Anat.*, 8^e Réunion, Bordeaux.
1906. — Sur l'évolution de la substance chromatophile dans la cellule nerveuse (à propos d'une note de M. J. Lache). *C. R. Soc. Biol.*, T. LXI.
1906. — Recherches cytologiques sur le développement de la cellule nerveuse. *Névrose*, Vol. VIII.
1908. — Variations volumétriques de l'appareil nucléolaire de la cellule nerveuse somatochrome à l'état normal chez le Cobaye adulte. *C. R. Soc. Biol.*, T. LXIV.
1889. CORRADO. — De quelques altérations des cellules nerveuses dans la mort par l'électrocution. *Arch. d'Electr. méd.*, T. VII.
1908. CURRERI (G.). — Ricerche intorno alla natura delle spine collaterali dei prolungamenti dendritici delle cellule nervose. *Anat. Anz.*, Bd. XXXII.
1897. DADDI (L.). — Sulle alterazioni degli elementi del sistema nervoso centrale nell'insonnia sperimentale. *Riv. di Patol. nerv. e ment.*, T. II.
1906. DA FANO CORRADO. — Osservazioni sulla fina struttura della nevroglia. *Ricerche fatte nel labor. di Anat. norm. della R. Univ. di Roma*, Vol. XII.
1898. DALL' ISOLA (G.). — Le variazioni di struttura della cellula nervosa nelle diverse epoche dello sviluppo. *Riv. di Patol. nerv. e ment.*, Vol. III.

1900. DALL' ISOLA (G.). — Le modificazioni evolutive della cellula nervosa. *Intern. Monatsch. f. Anat. u. Physiol.*, Bd. XVII.
1907. DI MATTEIS. — Le alterazioni cadaveriche del reticolo fibrillare endocellulare e delle fibrille lunghe nelle cellule del midollo spinale. *Riv. sperim. di Frenat.*, Vol. XXXIII.
1907. — Le alterazioni cadaveriche del reticolo neurofibrillare della cellula nervosa nella morte per asfissia rapida meccanica. *Riv. sperim. di Frenat.*, Vol. XXXIII.
1906. DONAGGIO (A.). — Effetti dell' azione combinata del digiuno e del freddo sui centri nervosi di Mammiferi adulti. *Riv. sperim. di Frenat.*, Vol. XXXII.
1906. DONAGGIO (A.) E FRAGNITO (O.). — Lesioni del reticolo fibrillare endocellulare nelle cellule midollari per lo strappo dello sciatico e delle relative radici spinali. *Atti del 12° Congr. della Soc. Frenat.*, Genève.
1896. DOTTO. — Sulle alterazioni del sistema nervoso nell' avvelenamento cronico per bicloruro di mercurio. Pisani.
1897. DOVETTI. — Les altérations du système nerveux central après l'ablation des capsules surrénales. *Rev. Neurol.*, T. V.
1906. DUSTIN (A.). — Contribution à l'étude de l'influence de l'âge et de l'activité fonctionnelle sur le neurone. *Ann. Soc. R. des Sc. méd. et nat. de Bruxelles*, T. XV.
1906. ECONOMO. — Beiträge zur normalen Anatomie der Ganglienzelle. *Arch. f. Psych.*, Bd. XLI.
1908. ETIENNE (G.) ET CHAMPY (Ch.). — Les lésions cellulaires des cornes antérieures de la moelle dans les arthropathies nerveuses. *Encéphale*, III^e ann.
1901. FAURE ET LAIGNEL-LAVASTINE. — Sur la physionomie et le moment d'apparition des lésions cadavériques dans l'écorce de l'Homme. *Rev. Neurol.*, T. IX.
1901. — Sur la physionomie et le moment d'apparition des lésions cadavériques dans l'écorce cérébrale du Lapin et du Cobaye. *Rev. Neurol.*, T. IX.
1875. FISCHER (P.) ET CROSSE (H.). — Sur la disposition générale du système nerveux chez les Mollusques gastéropodes pulmonés stylomatophores. *C. R. Ac. Sc.*, T. LXXXI.
1880. FOL (H.). — Etudes sur le développement des Mollusques : sur le développement des Gastéropodes pulmonés. *Arch. Zool. exp. et gén.*, T. VIII.
1905. FRAGNITO (O.). — Su la genesi delle fibre nervose centrali e il loro rapporto con le cellule ganglionari. *Ann. di Nevrol.*, An. XXIII.
1905. — La prima apparizione delle neurofibrille nelle cellule spinali dei Vertebrati. *V° Congr. intern. di Psicol.* Roma; *Bibl. Anat.*, T. XV.
1907. — Le fibrille e la sostanza fibrillogena nelle cellule ganglionari dei Vertebrati. *Ann. di Nevrol.*, Ann. XXV.
1908. — Ancora sulla genesi delle neurofibrille. *Anat. Anz.*, Bd. XXXII.
1907. FRÉDÉRICQ (L.). — Les conditions physico-chimiques du fonctionnement des centres nerveux. *Ann. Psychol.*, T. XIII.
1897. GALEOTTI. — Studio morfologico e istologico della volta del diencefalo in alcuni Vertebrati. *Riv. di patol. nerv. e ment.*, T. II.
1897. GANFINI (G.). — Sulle alterazioni delle cellule nervose dell' asse cerebrospinale nell' inanizione. *Monit. Zool.*, An. VIII.
1901. GEERAERD (N.). — Les variations fonctionnelles des cellules nerveuses corticales chez le Cobaye, étudiées par la méthode de Nissl. *Trav. Lab. Inst. Solvay*, T. IV.
1905. GEMELLI (A.). — Sopra le neurofibrille delle cellule nervose dei Vermii secondo un nuovo metodo di dimostrazione. *Anat. Anz.*, Bd. XXVII.
1905. — Su di una fine particolarità di struttura delle cellule nervose dei Vermii. *Riv. fisic. mat. e sc. nat. Pavia*, Ann. VI.
1904. GENTÈS ET BELLOT. — Altérations des neurofibrilles des cellules de l'écorce cérébrale du Chien, après ligature de la carotide primitive. *C. R. Soc. Biol.*, T. LVII.
1899. GUERRINI (G.). — De l'action de la fatigue sur la structure des cellules ner-

- veuses de l'écorce. *Riforma med.*, An. XV (résumé in *Arch. Ital. Biol.*, T. XXXII).
1900. GUERRINI (G.). — Delle minute modificazioni di struttura della cellula nervosa corticale nella fatica. *Riv. di patol. nerv. e ment.*, T. IV.
1902. — Action de la fatigue sur la fine structure des cellules nerveuses de la moelle épinière. *Riforma med.*, An. XVII (résumé in *Arch. Ital. Biol.*, T. XXXVII).
1904. HATAI SHINKISHI. — A note on the significance of the form and contents of the nucleus in the spinal ganglion cells of the foetal cat. *Journ. of Comp. Neurol. and Psychol.*, Vol. XIV.
1899. HAVET (J.). — L'état moniliforme des neurones chez les Invertébrés, avec quelques remarques sur les Vertébrés. *La Cell.*, T. XVI.
1906. — L'origine des nucléoles vrais ou plasmosomes des cellules nerveuses. *Anat. Anz.*, Bd. XXIX.
1905. HELD (H.). — Die Entstehung der Neurofibrillen. *Neurol. Centralbl.*, Bd. XXIV.
1890. HENCHMAN (A.-P.). — The origin and development of the central nervous system in *Limax maxima*. *Bull. Mus. of Comp. Zool.*, T. XX.
1896. HENNEGUY (L.-F.). — Leçons sur la cellule. Paris.
1875. HERMANN (E.). — Das central Nervensystem von *Hirudo medicinalis*. München.
1892. HODGE (C. F.). — A microscopical study of changes due to functional activity in nerve cells. *Journ. of Morphol.*, Vol. VII.
1900. HOLMGREN (E.). — Weitere Mitteilungen über die « Saftkanälchen » der Nervenzellen. *Anat. Anz.*, Bd. XVIII.
1905. JADESHOLM. — Endozelluläre Netze oder durlaufenden Fibrillen in den Ganglienzellen. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. LXVII.
1904. JORIS (H.). — Histogenèse du neurone. *Bull. Ac. R. Méd. de Belgique*.
1882. JOYEUX-LAFFAÏE. — Organisation et développement de l'Oncidie. *Arch. Zool. exp. et gén.*, T. X.
1900. KLEEFELD (A.). — Le mécanisme physiologique des anesthésies. *Rev. Univ. de Bruxelles*, T. V.
1904. — De l'action de l'alcool sur les neurones. *Journ. Physiol. Pathol.*, T. III.
1907. KOWALSKY (J.). — De l'imprégnation par la méthode à l'argent réduit de Cajal des neurofibrilles du *Lumbricus* consécutivement à l'action du froid. *Procès-Verb. Soc. des Sc. phys. et nat. de Bordeaux*.
1872. LAGAZE-DUTHIERS (H. DE). — Otcocytes ou capsules auditives des Mollusques (Gastéropodes). *Arch. Zool. exp. et gén.*, T. I.
1872. — Du système nerveux des Pulmonés aquatiques et d'un nouvel organe d'innervation. *Arch. Zool. exp. et gén.*, T. I.
1887. — Système nerveux des Gastéropodes (type Aplysie). *C. R. Ac. Sc.*, T. CV.
1905. LACHE (J.-G.). — Sur la structure de la neurofibrille (au moyen de la méthode de Cajal). *C. R. Soc. Biol.*, T. LVIII.
1905. — Sur les neurosomes de Hans Held. *C. R. Soc. Biol.*, T. LVIII.
1905. — Sur le nucléole de la cellule nerveuse. *Morphologie. Journ. de Neurol.*
1905. — Pénétrations de substance chromatophile dans le noyau de la cellule nerveuse. *C. R. Soc. Biol.*, T. LIX.
1906. — L'aspect du noyau de la cellule nerveuse dans la méthode à l'argent réduit. *Anat. Anz.*, Bd. XXVIII.
1906. — Altérations cadavériques des neurofibrilles. *Rev. Neurol.*, T. XIV.
1906. LAIGNEL-LAVASTINE ET ROGER VOISIN. — Réaction des cellules nerveuses de la moelle et neuronophagie dans la rage expérimentale. *C. R. Soc. Biol.*, T. LXI.
1893. LAMBERT. — Note sur les modifications produites par l'excitation électrique dans les cellules nerveuses des ganglions sympathiques. *C. R. Soc. Biol.*, T. XLV.
1897. LAMY (H.). — Lésions médullaires expérimentales produites par les embolies aseptiques. *Arch. physiol. norm. et pathol.*, T. IX.

1904. LA PEGNA (E.). — Su la genesi ed i rapporti reciproci degli elementi nervosi nel midollo spinale di Pollo. *Ann. di Nevrol.*, An. XXII.
1904. — Sulla formazione delle radici spinali e sulla prima comparsa delle fibrille nelle cellule nervose del midollo. *Ann. di Nevrol.*, An. XXII.
1905. LEGENDRE (R.). — Sur la présence de granulations dans les cellules nerveuses d'*Helix aspersa* et leur cylindraxe. *C. R. Soc. Biol.*, T. LVIII.
1905. — Sur la nature du Trophospongium des cellules nerveuses d'*Helix*. *C. R. Soc. Biol.*, T. LVIII.
1905. — Note sur la nature des canalicules de Holmgren des cellules nerveuses d'*Helix*. *Bull. Soc. Philom.*, T. VII.
1905. — De la nature pathologique des canalicules de Holmgren des cellules nerveuses. *C. R. Soc. Biol.*, T. LIX.
1905. — Nature pathologique des canalicules de Holmgren des cellules nerveuses. *C. R. Ac. Sc.*, T. CXLI.
1906. — Sur un nouveau détail des cellules nerveuses d'*Helix pomatia*. *C. R. Soc. Biol.*, T. LX.
1906. — A propos du centrosome des cellules nerveuses. *C. R. Soc. Biol.*, T. LX.
1906. — Sur les modifications des cellules nerveuses d'*Helix pomatia* pendant l'asphyxie par immersion. *C. R. Soc. Biol.*, T. LX.
1906. — Quelques détails de structure des cellules nerveuses d'*Helix pomatia*. *C. R. Ass. des Anat.*, 8^e Réunion, Bordeaux.
1906. — De quelques détails de structure des cellules nerveuses d'*Helix pomatia*. *Bibl. Anat.*, T. XV.
1906. — Sur la présence des neurofibrilles dans les cellules nerveuses d'*Helix pomatia*. *C. R. Soc. Biol.*, T. LXI.
1906. — Sur divers aspects de neurofibrilles intracellulaires obtenus par la méthode de Bielschowsky. *Anat. Anz.*, Bd. XXIX.
1907. — La question du neurone. *Rev. Scient.*, n° 10, S. 5, T. VII.
1907. — Varicosités des dendrites étudiées par les méthodes neurofibrillaires. *C. R. Soc. Biol.*, T. LXII.
1907. — Diverses causes de variations d'aspect des neurofibrilles intracellulaires. *C. R. Soc. Biol.*, T. LXII.
1907. — Disposition des neurofibrilles dans les cellules à noyau ectopique. *C. R. Soc. Biol.*, T. LXII.
1907. — Sur la névrologie des ganglions nerveux d'*Helix pomatia* (note préliminaire). *Bibl. Anat.*, T. XVI.
1907. — La névrologie des ganglions nerveux d'*Helix pomatia*. *C. R. Ass. des Anat.*, 9^e Réunion, Lille.
1907. — Variations de structure de la cellule nerveuse. *Presse méd.*, n° 73.
1908. — Granulations des cellules nerveuses d'*Helix* décelables par l'acide osmique. *C. R. Soc. Biol.*, T. LXIV.
1908. — A propos des mitochondries des cellules nerveuses : granulations diverses des cellules nerveuses d'*Helix*. *C. R. Ass. des Anat.*, 10^e Réunion, Marseille.
1908. — Les régénérations nerveuses. *Rev. Scient.*, n° 3, S. 5, T. X.
1907. LEGENDRE (RENÉ) ET PIÉRON (HENRI). — Les rapports entre les conditions physiologiques et les modifications histologiques des cellules cérébrales dans l'insomnie expérimentale. *C. R. Soc. Biol.*, T. LXII.
1907. — Retour à l'état normal des cellules nerveuses après les modifications provoquées par l'insomnie expérimentale. *C. R. Soc. Biol.*, T. LXII.
1908. — Distribution des altérations cellulaires du système nerveux dans l'insomnie expérimentale. *C. R. Soc. Biol.*, T. LXIV.
1899. — LEGGE (F.). Sulle variazioni della fina struttura che presentano durante l'ibernazione le cellule cerebrali dei Pipistrelli. *Monit. zool. ital.*, An. X.
1898. LEVI (G.). — Sulle modificazioni morfologiche delle cellule nervose di animali ibernanti e sangue fredati. *Riv. di patol. nerv. e ment.*, T. III.
1862. LEYDIG. — Ueber das Nervensystem der Anneliden. *Reichert und Dubois-Reymond's Archiv.*
1906. LÖRWEINTHAL. — Contribution à l'étude des granulations chromatiques ou nucléoides. *Journ. Anat. et Physiol.*

1893. LUGARO (E.). — Sulle modificazioni delle cellule nervose nei diversi stati funzionali. *Lo Sperim.*, An. XLIX.
1898. — Sulle alterazioni delle cellule nervose nell' ipertermia sperimentale. *Riv. di patol. nerv. e ment.*, T. III.
1907. — Sur les fonctions de la névroglie. *Riv. di patol. nerv. e ment.*, An. XII (résumé in *Arch. Ital. Biol.*, T. XLVIII).
1897. LUGARO (E.) E CHIAZZI (L.). — Sulle alterazioni degli elementi nervosi nell' inanizione. *Riv. sperim. di Frenat.*, Vol. I.
1898. LUXENBURG. — Ueber morphologische Veränderungen der Vorderhornzellen des Rückenmarks während der Thätigkeit. *Deutsch. med. Wochens.*, XXIV Jahrg.
1890. MAGINI (G.). — La diversa ubicazione del carioplasma e del nucleolo nella cellula nervosa motrice. *Rendic. della R. Accad. dei Lincei*, Vol. VI.
1891. — Ancora sulla ubicazione del nucleolo nella cellula nervosa motrice. *Rendic. della R. Accad. dei Lincei*, Vol. VII.
1894. — L'orientation des nucléoles des cellules nerveuses motrices dans le lobe électrique de la Torpille à l'état de repos et à l'état d'excitation. *Arch. Ital. Biol.*, T. XXII.
1894. MANACÉINE (M. DE). — Quelques observations expérimentales sur l'influence de l'insomnie absolue. *Arch. Ital. Biol.*, T. XXI.
1894. MANN (G.). — Histological Changes induced in sympathetic, motor and sensory Cells by functional activity. *Journ. of Anat. and Physiol.*, Vol. XXIX.
1903. MANOUÉLIAN (Y.). — Des lésions des ganglions cérébro-spinaux dans la vieillesse. *C. R. Soc. Biol.*, T. LV.
1906. — Recherches sur le mécanisme de la destruction des cellules nerveuses. *Ann. Inst. Pasteur*, T. XX.
1907. — Études sur le mécanisme de la destruction des cellules nerveuses dans la vieillesse et dans les états pathologiques. *C. R. Ac. Sc.*, T. CXLIV.
1901. MARCHAND (L.) ET VCRPAS (C.). — Lésions du système nerveux central dans l' inanition. *C. R. Soc. Biol.*, T. LIII.
1896. MARINESCO (G.). — Lésions de la moelle épinière consécutives à la ligature de l'aorte abdominale. *C. R. Soc. Biol.*, T. XLVIII.
1896. — Lésions des centres nerveux produites par la toxine du *Bacillus botulinus*. *C. R. Soc. Biol.*, T. XLVIII.
1904. — Lésions des neurofibrilles consécutives à la ligature de l'aorte abdominale. *C. R. Soc. Biol.*, T. LVI.
1903. — Lésions des neurofibrilles dans certains états pathologiques. *Journ. de Neurol.*
1905. — La sensibilité de la cellule nerveuse aux variations de température. *Rev. Neurol.*, T. XIII.
1906. — Recherches sur les changements des neurofibrilles consécutifs aux différents troubles de nutrition. *Le Név.*, Vol. VIII.
1901. MARTINOTTI (C.) E TIRELLI (V.). — La microfotografia applicata allo studio della struttura della cellula dei gangli spinali nell' inanizione. *Ann. di Frenat. e sc. aff.*; *Arch. Ital. Biol.*, T. XXXV.
1899. MASSARO (D.). — Les altérations des éléments nerveux dans l'anémie expérimentale. *Ann. della Clin. psyc. e neuropatol. di Palermo*.
1896. MEISENHEIMER (J.). — Entwicklungsgeschichte von *Limax maximus* L. I. Furchung und Keimblätterbildung. *Zeitsch. f. wiss. Zool.*, Bd. LXII.
1906. MENCL. — Einige Beobachtungen über die Roncoronischen Fibrillen der Nervenzellen. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. LXVIII.
1907. MERTON (Hugo). — Ueber ein intracelluläres Netzwerk der Ganglienzellen von *Tethys leporina*. *Anat. Anz.*, Bd. XXX.
1907. — Ueber den feineren Bau der Ganglienzellen aus dem Centralnervensystem von *Tethys leporina* Cuv. *Zeitsch. f. wiss. Zool.*, Bd. LXXXVIII.
1907. MEVES (F.). — Ueber Mitochondrien bezw. Chondriokonten in der Zellen junger Embryonen. *Anat. Anz.*, Bd. XXXI.
1907. MODENA (G.). — Le lesioni del reticolo e delle neurofibrille nelle cellule nervose. *Ann. del Manic. di Ancona*, An. IV-V.

1907. MODENA (G.) E FUA (R.). — Le lesioni del reticolo e delle neurofibrille negli animali uccisi con l'elettricità. *Ann. del Manic. di Ancona*, Ann. IV-V.
1898. MONTGOMERY (T. H.). — Comparative cytological Studies, with especial regard to the Morphology of the Nucleolus. *Journ. of Morphol.*, Vol. XV.
1895. MONTI (A.). — Sur l'anatomie pathologique des éléments nerveux dans les processus provenant d'embolisme cérébral. *Arch. Ital. Biol.*, T. XXIV.
1895. — Sulle alterazioni del sistema nervoso nell' inanizione. *Riforma med.*, n°s 181-182; *Arch. Ital. Biol.*, T. XXIV.
1907. MONTI (R.). — Sul sistema nervoso degli Insetti. *Atti della R. Accad. di Fisiocritici in Siena*.
1906. MORENO (J. M.). — Las terminaciones nerviosas en las ventosas de algunos Cefalopodos. *Rev. Real Acad. di Cienc. exactas, fis. y nat. de Madrid*, T. IV.
1904. MOURRE (Ch.). — Modifications structurales des cellules nerveuses consécutives à l'administration de quelques substances toxiques. *C. R. Soc. Biol.*, T. LVI.
1904. — Sur la variation des corpuscules de Nissl dans diverses conditions biologiques. *C. R. Soc. Biol.*, T. LVI.
1894. NABIAS (B. de). — Recherches histologiques et organologiques sur les centres nerveux des Gastéropodes (Pulmonés). Thèse de Doctorat. Paris.
1898. — Sur quelques points de la structure du cerveau des Pulmonés terrestres. Symétrie et fixité des neurones. *Trav. Labor. Arcachon*.
1899. — Noyau lobé des cellules nerveuses chez les Gastéropodes pulmonés aquatiques (*Lymnaea stagnalis* et *Planorbis corneus*). Action des anesthésiques généraux (chloroforme). *Trav. Lab. Arcachon*.
1904. — Nouvelle méthode de coloration rapide du système nerveux au chlorure d'or. *Bibl. Anat.*, T. XIII; *C. R. Ass. des Anat.*, 6^e session, Toulouse.
1905. — Méthode de coloration au chlorure d'or. Action réductrice de la lumière et des acides gras. *C. R. Soc. Biol.*, T. LIX.
1907. NAGEOTTE (J.). — Neurophagie dans les greffes de ganglions rachidiens. *Rev. Neurol.*, T. XV.
1887. NANSSEN. — The structure and combination of the histological Elements in the central nervous System. *Bergen's Museum Aarsberetning for 1886*.
1903. NEGRI. — *Boll. Soc. med. chir. di Pavia*; *Riforma med.*
1897. NEPPI (A.). — Sulle alterazioni cadaveriche delle cellule nervose rivelabili col metodo di Nissl. *Riv. di patol. nerv. e ment.*, Vol. II.
1898. ODIER (R.). — Recherches expérimentales sur les mouvements de la cellule nerveuse de la moelle épinière. *Rev. Méd. de la Suisse Romande*, T. XVIII.
1899. OLMER. — Quelques points concernant l'histogénèse de la cellule nerveuse. Sur l'histogénèse des cellules de Purkinje du cervelet chez le Mouton, le Chat et le Cobaye. *C. R. Soc. Biol.*, T. LI.
1906. PACE (D.). — Parasitologie de la cellule nerveuse. XVI^e Congr. de la Soc. ital. de méd. interne. Rome.
1905. PARIANI (C.). — Ricerche intorno alla struttura fibrillare della cellula nervosa in condizioni normali e in seguito a lesioni dei nervi. *Riv. di patol. nerv. e ment.*, Vol. X.
1904. PASSEK. — Ueber neue Farbungsmethoden für Nervenzellen. Zur Frage der Saftkanälchen. *Obssr. psych. Jahrg.*, Bd. IX.
1907. PATON (Stewart). — The reactions of the Vertebrate Embryo to stimulation and the associated Changes in the nervous System. *Mitth. aus den Zool. Stat. zu Neapel*, Bd. XVIII.
1892. PERI (A.). — Sur les altérations du système nerveux central et périphérique produites par l'inanition aiguë. *Lo Sperim.*, An. XLVI (résumé in *Arch. Ital. Biol.*, T. XVIII, 1893).
1901. PERRIN DE LA TOUCHE ET DIDE (Maurice). — Note sur la structure du noyau et la division amitotique des cellules nerveuses du Cobaye adulte. *Rev. Neurol.*, T. IX.

1895. PFLUCKE (M.). — Zur Kenntniss des feineren Bau der Nervenzellen bei Wirbellosen. *Zeitsch. f. wiss. Zool.*, Bd. XL.
1898. PICK. — Ueber morphologische Differenzen zwischen ruhenden und erregten Ganglienzellen. *Deutsch. med. Wochensch.*, Bd. XXIV.
1906. POPOFF (M.). — Zur Frage der Homologisierung des Binnennetzes der Ganglienzellen mit den Chromidien (= Mitochondria, etc.) der Geschlechtszellen. *Anal. Anz.*, Bd. XXIX.
1900. PUGLISI-ALLEGRA (S.). — Sulle alterazioni del sistema nervoso nel inanizione. *Atti della R. Accad. Peloritana*, An. XV.
1897. PUGNAT (Ch.-A.). — Les modifications histologiques des cellules nerveuses dans l'état de fatigue. *C. R. Ac. Sc.*, T. CXXV.
1898. — De la destruction des cellules nerveuses par les leucocytes chez les animaux âgés. *C. R. Soc. Biol.*, T. L.
1898. — Des modifications histologiques de la cellule nerveuse dans ses divers états fonctionnels. *Bibl. Anat.*
1900. Des modifications histologiques des cellules nerveuses dans l'état de fatigue. *C. R. XIII^e Congr. Intern. de Méd.*, Paris.
1901. — Recherches sur les modifications histologiques des cellules nerveuses dans la fatigue. *Journ. de Physiol. et Pathol.*, T. III.
1904. RAMON Y CAJAL (S.). Variations morphologiques du réticulum neurofibrillaire dans certains cas normaux et pathologiques. *C. R. Soc. Biol.*, T. LVI.
1904. — Variations morphologiques du réticulum neurofibrillaire à l'état normal et pathologique. *C. R. Ass. des Anat.*, 6^e Session, Toulouse.
1906. — Las celulas estrelladas de la capa molecular del cerebello y algunos hechos contrarios a la funcion exclusivamente conductriz de las neurofibrillas. *Trab. Lab. de Invest. Biol. de la Univ. de Madrid*, T. IV.
1907. — Les métamorphoses précoces des neurofibrilles dans la régénération et la dégénération des nerfs. *Trab. Lab. de Invest. Biol.*, T. V.
1907. — L'appareil réticulaire de Golgi-Holmgren coloré par le nitrate d'argent. *Trab. Lab. de Invest. Biol.*, T. V.
1904. RAMON Y CAJAL (S.) E GARCIA (D.). — Les lesiones del reticulo de las celulas nerviosas en la rabia. *Trab. Lab. de Invest. Biol.*, T. III.
1904. REMLINGER. — Les travaux récents sur la rage. *Bull. Inst. Pasteur*.
1890. RETZIUS (G.). — Zur Kenntniss des Nervensystems der Crustaceen. *Biol. Untersuch.*, Neue Folge I.
1892. — Das sensible Nervensystem der Mollusken. *Biol. Untersuch.*, Neue Folge IV.
1898. RIGHETTI (R.). — Sulle alterazioni delle cellule nervose del midollo spinale consecutive alla occlusione del aorta abdominale. *Riv. di Patol. nerv. e ment.*, Vol. III.
1905. RIVA (E.). — Lesioni del reticolo neurofibrillare della cellula nervosa nell' inanizione sperimentale studiate con i metodi del Donaggio. *Riv. sperim. di Frenat.*, Vol. XXXI; *Arch. Ital. Biol.*, T. XLVI, 1906.
1895. ROHDE (E.). — Ganglienzelle, Punktsubstanz und Neuroglia. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. XLV.
1896. — Ganglienzellkern und Neuroglia. Ein Kapitel über Vermehrung und Wachstum von Ganglienzellen. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. XLVII.
1903. — Untersuchungen über den Bau der Zelle. II. Ueber eigenartige aus der Zelle wandernde « Sphären » und « Centrosomen » ihre Entstehung und ihre Zerfall. *Zeitsch. f. wiss. Zool.*, Bd. LXXV.
1904. — III. Die Entstehung von Mitochondrien und Chondriomiten aus eigenartigen intra- und extrazelluläre Sphären (Idiozomen). *Zeitsch. f. wiss. Zool.*, Bd. LXXVI.
1904. — Die « Sphären-Bildungen » der Ganglienzellen. *Zool. Anz.*, Bd. XXVIII.
1884. ROSENBACH (P.). — Das Nervensystem im Hungerzustande. *Centralbl. f. Nervenheilk.*
1904. RUSSELL (C. K.). Changes in the nervous system after Parathyroidectomy. *Bull. of Johns Hopkins Hosp.*, Vol. XV.
1899. RYBAKOV (Th.). — Sur la pathologie de la cellule nerveuse et de ses prolongements. *Arch. Russ. Path. Bactér.*, T. VII.

1906. SAND (R.). — La neuronophagie. *Mém. Ac. R. de Belg.*
1907. — Eine neue elektive Nervensystemfärbung. *Arch. aus dem Neurol. Inst. an der Wiener Univ.*
1904. SANO (F.). — Cellules nerveuses à deux noyaux. *Journ. de Neurol.*, Vol. VI.
1886. SARASIN (P. et F.). — Aus der Entwicklungsgeschichte der *Helix Waltoni*. *Ergebn. nat. Forsch.* Ceylon.
1903. SCARPINI (V.). — Su alcune alterazioni primitive del reticolo fibrillare endocellulare e delle fibrille lunghe nelle cellule del midollo spinale. *Riv. sperim. di Frenat.*, Vol. XXXI.
1905. SCARPINI (V.). — Le cellule del sistema nervoso centrale nell'avvelenamento e narcosi da cloruro d'etile. *Atti Acc. Fisiocr.*, Siena.
1897. SCHAFFER (K.). — Ueber Nervenzellenänderungen während der Inanition. *Neurol. Centralbl.*, Bd. XVI.
1902. SCHNEIDER (K. C.). — Lehrbuch der vergleichenden Histologie der Tiere. Jena.
1883. SCHULZ (R.). — Ueber artificielle, cadaveröse und pathologische Veränderungen des Rückenmarks, *Neurol. Centralbl.*
1879. SCHULTZE (H.). — Die fibrilläre Structur der Nervelemente bei Wirbellosen. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. XVI.
1897. SFAMENI (P.). — Recherches expérimentales sur les altérations artificielles et cadavériques du système nerveux central et périphérique. *Lo Sperim.*, An. LI (résumé in *Arch. Ital. Biol.*, T. XXIX, 1898).
1873. SICARD (H.). — Sur la structure des ganglions cérébroïdes du *Zonites algerus*. *C. R. Ac. Sc.*, T. LXXVII.
1874. — Recherches anatomiques et histologiques sur le *Zonites algerus*. Thèse de Doctorat. Paris.
1903. SJÖVALL (E.). — Ueber Spinalganglienzellen und Markscheiden. Zuchleich ein Versuch die Wirkungsweise der Osmiumsäure zu analysieren. *Anat. Hefte*, Bd. XXX.
1906. — Ein Versuch das Binnennetz von Golgi-Kopsch bei der Spermatogenese und Oogenese zu homologisieren. *Anat. Anz.*, Bd. XXVIII.
1908. SMALWOOD (W. M.) AND ROGERS (C. G.). — Studies on Nerve Cells. I. The Molluscan Nerve Cells together with summaries of recent Literature on the Cytology of Invertebrate Nerve Cells. *Journ. of Comp. Neurol. and Psychol.*, Vol. XVIII.
1899. SMIDT (H.). — Die Sinneszellen der Mundhöhle von *Helix*. *Anat. Anz.*, Bd. XVI.
1900. — Ueber die Darstellung der Begleit- und Gliazellen im Nervensystem von *Helix* mit der Golgimethode. *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. LV.
1900. — Nachtrag zu dem Aufsatz: « Die Sinneszellen der Mundhöhle von *Helix* ». *Anat. Anz.*, Bd. XVII.
1870. SOLBRIG (A.). — Ueber die feinere Struktur der Nervelemente bei den Gasteropoden. München.
1898. SOLOWITZOFF (N.). — Les difformités congénitales du cerveau dans leurs rapports avec l'état des cellules nerveuses de la moelle. *Nouv. Icon. de la Salpêtrière*.
1900. STEFANOWSKA (M.). — Étude histologique du cerveau dans le sommeil provoqué par la fatigue. *Journal de Neurol.*, T. V.
1900. — Sur le mode de formation des varicosités dans les prolongements des cellules nerveuses. *Ann. Soc. Méd. Nat. Bruxelles*, T. IX.
1900. — Localisation des altérations cérébrales produites par l'éther. *Ann. Soc. Méd. Nat. Bruxelles*, T. IX.
1900. — Action de l'éther sur les cellules cérébrales. *Journ. de Neurol.*, T. V.
1904. TELLO (F.). — Sobre la existencia de neurofibrillas colosales en las neuronas de los Reptiles. *Trab. Lab. Invest. Biol. de la Univ. de Madrid*, T. II.
1897. TIRELLI (V.). — Sur l'anatomie pathologique des éléments nerveux dans l'empoisonnement aigu par le sublimé. *Arch. Ital. Biol.*, T. XXVI.
1898. TRAINA (R.). — Sulle alterazioni degli elementi nervosi nell'avvelenamento per morfina. *Arch. Sc. Med.*, T. XXII.
1893. VALENZA (G.). — I cambiamenti microscopici delle cellule nervose nella

- loro attività funzionale e sotto l'azione di agenti stimolanti e distruttori. *Atti della R. Accad. di Sc. fis. e nat. di Napoli*, Vol. III.
1903. VALLÉE (H.). — Sur les lésions séniles des ganglions nerveux du Chien. *C. R. Soc. Biol.*, T. LV.
1906. VAN DER STRICHT (N.). — La sphère attractive dans les cellules nerveuses des Mammifères. *Bull. Acad. R. Méd. de Belgique*.
1906. VARFWINGE (E.). — Beiträge zur Kenntniss der spinalen und sympathischen Ganglienzellen des Frosches (*Rana temporaria*). *Arch. f. mikr. Anat.*, Bd. LVIII.
1896. VASSALE (G.) ET DONNAGIO (A.). — Les altérations de la moelle épinière chez les Chiens opérés d'extirpation des glandes parathyroïdiennes. *Riv. sperim. di Frenat.*, Vol. XXII (résumé in *Arch. Ital. Biol.*, T. XXVII, 1897).
1906. VENEZIANI (A.). — Colorazione positiva delle fibre nervose degenerate del nervo tentacolare di *Helix pomatia*. *Bibl. Anat.*, T. XV; *Anat. Anz.*, Bd. XXIX.
1900. VERATTI (E.). — Ricerche sul sistema nervoso dei *Limax*. *Mem. Ist. Lomb. Sc. Milano*, vol. IX.
1908. VIGIER (P.). — Sur l'existence réelle et le rôle des appendices piriformes des neurones. Le neurone périoptique des Diptères. *C. R. Soc. Biol.*, T. LXIV.
1883. VIGNAL (W.). — Recherches histologiques sur les centres nerveux de quelques Invertébrés. *Arch. Zool. exp.*, T. I.
1868. WALTHER. — Untersuchungen über das Centralnervensystem. *Centralbl. f. med. Wiss.*
1890. WIDERSHEIM. — Bewegungserscheinungen im Gehirn von *Leptodora hyalina*. *Anat. Anz.*
1844. WILL. — Vorläufige Mittheilung über die Structur des Ganglions und den Ursprung der Nerven bei Wirbellosen Thieren. *Müller's Archiv*.
1901. WRIGHT (H.). — Action of ether and chloroform on the neurons of Rabbits and Dogs. *Journ. of Physiol.*, T. XXVII.
1901. — The action of ether and chloroform on the cerebral and spinal neurons of Dogs. *Journ. of Physiol.*, T. XXVII.
1886. YUNG (E.). — Contributions à l'histoire physiologique de l'Escargot (*Helix pomatia*). *Mém. couronnés par l'Ac. R. de Belgique*.

Explication des planches.

PLANCHE XV.

- FIG. 1. — Coupe d'un ganglion nerveux d'*Helix pomatia*, montrant la disposition des cellules nerveuses et leurs rapports avec la névroglie. — Fixation par le liquide d'Apathy (méthode d'imprégnation au chlorure d'or).
- FIG. 2. — Cellule nerveuse moyenne d'*H. pomatia* traitée par la méthode de Kopsch; coupe excentrique montrant la disposition concentrique régulière des granulations osmiophiles.
- FIG. 3. — Cellule nerveuse moyenne d'*H. pomatia* traitée par la méthode de Sjövall, montrant la disposition des granulations osmiophiles autour du noyau.
- FIG. 4. — Cellule nerveuse moyenne d'*H. pomatia*, traitée par la même méthode, montrant la limite des granulations osmiophiles dans la région d'origine de l'axone.

FIG. 5. — Divers aspects de granulations osmiophiles.

FIG. 6. — Aspect d'une cellule nerveuse moyenne d'*H. pomatia*, traitée par la méthode au Krystallviolet de Benda; les granulations lipochromes sont seules visibles.

FIG. 7. — Groupe de cellules nerveuses moyennes d'*H. pomatia* traitées par la méthode de Bielschowsky et Pollak pour les neurofibrilles.

FIG. 8. — Grande cellule nerveuse d'*H. pomatia* traitée par la même méthode.

FIG. 9. — Cellule nerveuse moyenne d'*Arion rufus*, fixée au liquide D de Laguesse, montrant la disposition des granulations lipochromes.

FIG. 10. — Grande cellule nerveuse d'*H. pomatia*, fixée au liquide de Flemming, colorée à l'héματοxyline au fer-éosine, montrant un corps énigmatique et d'énormes granulations lipochromes.

PLANCHE XVI.

FIG. 11. — Cellule nerveuse d'*H. pomatia*, fixée au liquide D de Laguesse, colorée à la safranine suivie de vert-lumière. Nucléole hétérogène, aspect vaguement fibrillaire du cytoplasma, granulations lipochromes.

FIG. 12. — Divers aspects de nucléoles de cellules nerveuses d'*H. pomatia*, après deux jours d'immersion; fixation au liquide D de Laguesse, coloration par safranine vert-lumière. En haut, *Kernkörperchenkreis*.

FIG. 13. — Cellule d'*H. pomatia* fixée par le liquide de Carnoy-Gilson colorée par le glycémalun et l'éosine. Réseau nucléaire net, aspect réticulé du cytoplasma.

FIG. 14. — Cellule nerveuse d'*H. pomatia* fixée par le liquide de Lindsay, colorée par le mélange de Prenant : héματοxyline, méthyléosine, vert-lumière. Nucléole à trois vacuoles, cytoplasma très finement granuleux, amas de granulations lipochromes.

FIG. 15. — Groupe de cellules nerveuses d'*H. pomatia* fixées par le formol, colorées par la thionine et l'éosine. Réseau cytoplasmique et granulations chromatophiles s'arrêtant dans la zone d'origine de l'axone.

FIG. 16. — Cellule nerveuse d'*H. pomatia* fixée au liquide D de Laguesse, colorée à la safranine et au vert lumière. Quelques filaments névrogliques intra-cellulaires, granulations lipochromes.

FIG. 17. — Cellule nerveuse d'*H. pomatia* après 48 heures d'immersion, fixée au liquide de Bouin, colorée au glycémalun suivi d'éosine. Noyau lobulé, vacuoles, filaments et cellules névrogliques intracellulaires entourés de zones cytoplasmique hyalines, accumulation de cellules névrogliques près des points de pénétration.

FIG. 18. — Cellule nerveuse de *Doris* fixée au liquide D de Laguesse, colorée à la safranine et au vert lumière. Vacuoles, filaments et cellules névrogliques intracytoplasmiques.

FIG. 19. — Portion d'un ganglion nerveux de *Philine aperta* conservée 24 heures dans l'eau douce; fixation par le liquide de Bouin, coloration par le glycémalun et l'éosine. Destruction des cellules nerveuses; homogénéisation des noyaux; cellules névrogliques accolées.

FIG. 20. — Cellule nerveuse d'*H. pomatia* hibernant, fixée au liquide de Bouin, colorée par le bleu de toluidine et l'éosine.

FIG. 21. — Cellule nerveuse d'*H. pomatia* immergé 24 heures; mêmes fixation et coloration.

FIG. 22. — Cellule nerveuse d'*H. pomatia* immergé 48 heures; mêmes fixation et coloration. Ces trois cellules fixées et colorées le même temps dans les mêmes liquides, montrent la marche des altérations cellulaires dues à l'immersion : dilatation, chromatolyse, vacuolisation, neuronophagie.

FIG. 23. — Cellule nerveuse d'*H. pomatia* en putréfaction, fixée au liquide de Bouin, colorée au bleu de toluidine et à l'éosine. Fragmentation du protoplasma dont l'aspect est déchiqueté et vacuolaire; nombreuses bactéries autour et à l'intérieur des cellules.

TABLE DES MATIÈRES

	Pages.
Avant-propos	1
Introduction	13
I. — Aperçu bibliographique.....	13
II. — Anatomie des ganglions nerveux d' <i>Helix</i>	17
III. — Embryogénie des ganglions nerveux.....	20
Contribution à la connaissance de la cellule nerveuse : La cellule nerveuse d' « <i>Helix pomatia</i> »	23
Technique.....	24
PREMIÈRE PARTIE. — Structure de la cellule nerveuse	30
I. — Les cellules nerveuses.....	30
II. — Le noyau.....	51
III. — Le cytoplasma.....	80
IV. — La névroglie.....	183
DEUXIÈME PARTIE. — Physiologie et pathologie de la cellule nerveuse	192
I. — Nutrition.....	195
II. — Fonctionnement.....	203
III. — Pathologie.....	228
IV. — Mort.....	237
TROISIÈME PARTIE. — Théories relatives à la cellule nerveuse	241
La question du neurone.....	242
Question anatomique.....	245
— physiologique.....	248
— embryogénique.....	250
Les régénéréscences nerveuses.....	251
Conclusion	254
INDEX BIBLIOGRAPHIQUE	255
EXPLICATION DES PLANCHES	265

SECONDE THÈSE

PROPOSITIONS DONNÉES PAR LA FACULTÉ

BOTANIQUE. — Le plankton végétal marin.

GÉOLOGIE. — Caractères généraux du silurien du massif armoricain.

Vu et approuvé :

Paris, le 4^{er} décembre 1908.

Le Doyen de la Faculté des Sciences,

PAUL APPELL.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,

L. LIARD.

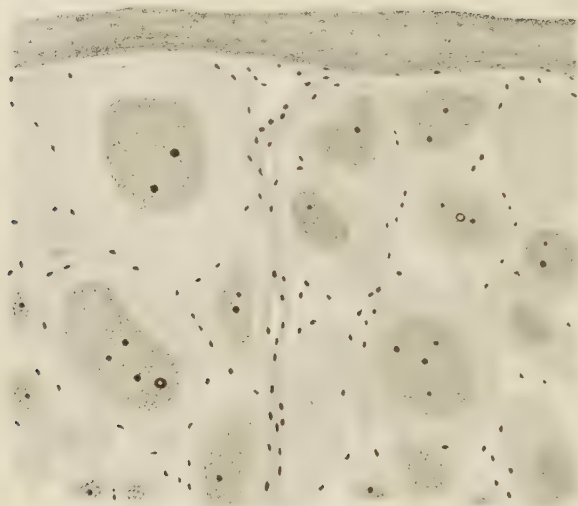


Fig. 1.



Fig. 2.



Fig. 10.



Fig. 9.



Fig. 3.



Fig. 4.

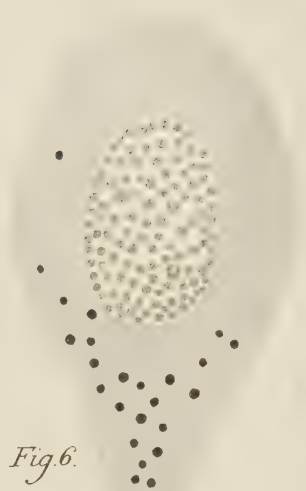


Fig. 6.



Fig. 7.



o. Cassas lith.

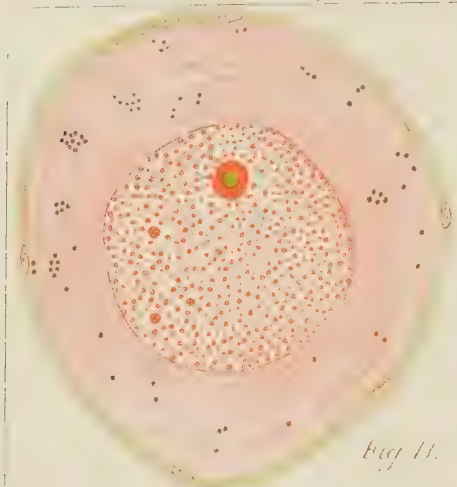


Fig. 11.



Fig. 12.

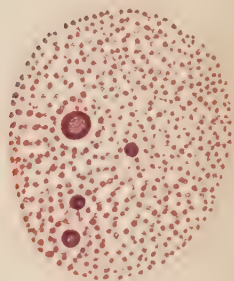


Fig. 13.

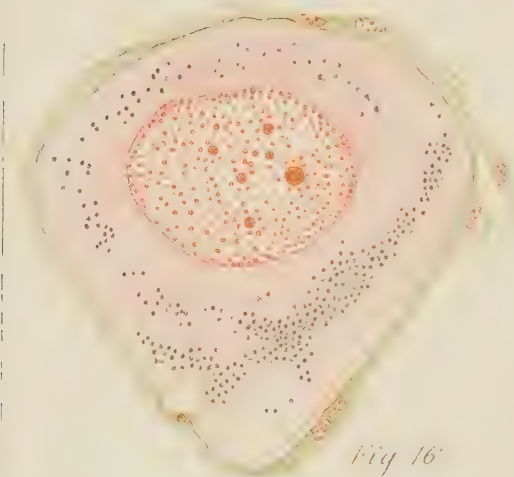


Fig. 16.

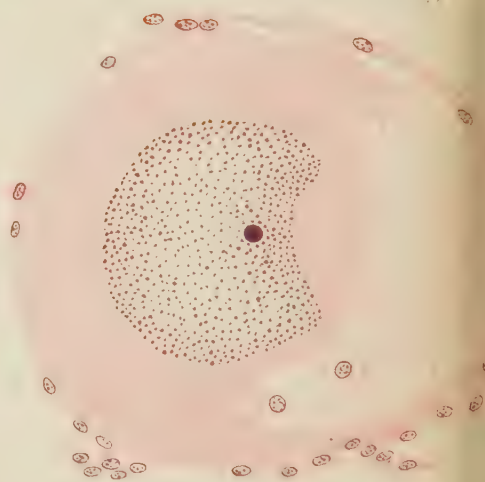


Fig. 17.

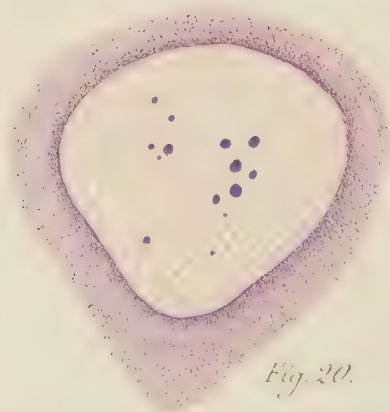


Fig. 20.

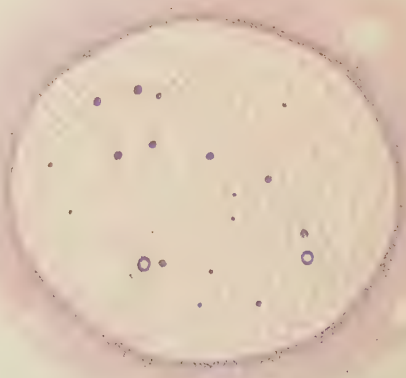


Fig. 21.



Fig. 14



Fig. 18

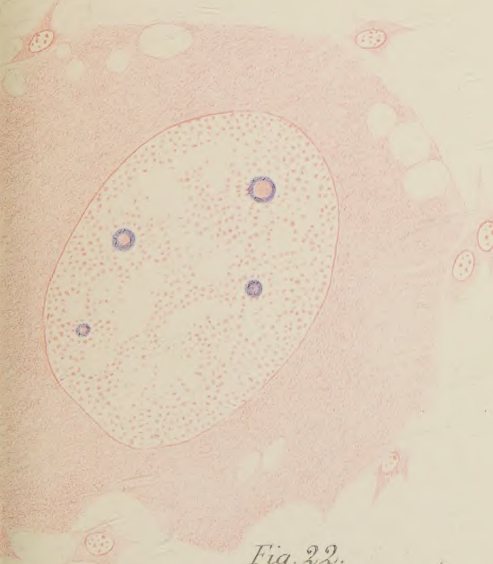


Fig. 22.



Fig. 15.

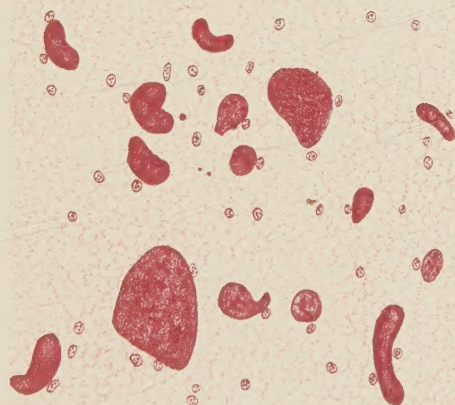


Fig. 19.

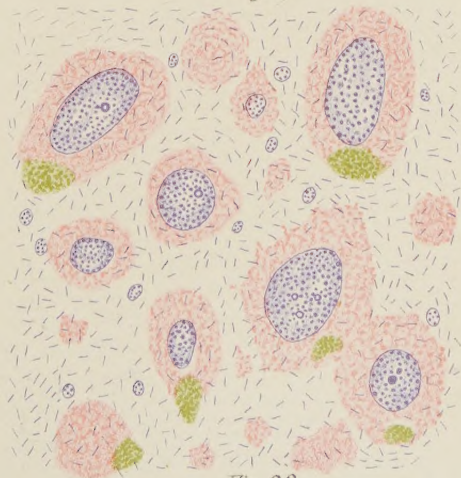


Fig. 23.



COULOMMIERS
Imprimerie PAUL BRODARD